

921
921

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-125963-00004-0000

Fecha: 2008 Mayo 17 05:14 Ceq: 2620 NUECREACION
US 2005/021212 Ceq: 373 FASE NACIONAL
A. 2008 Mayo 17 05:14 Ceq: 2

AS: 102.612

Señores

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

E. S. D.

REF.: Expediente No. 06 125.963 - Solicitud de Patente FASE NACIONAL

Corresp. a la Solicitud Internacional PCT/US2005/021212.

a nombre de: **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY.**

Titulada: **HETEROCICLICOS DE CINCO MIEMBROS ÚTILES COMO
INHIBIDORES DE LA SERINA PROTEASA.**

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, vecino de Bogotá, portador de la tarjeta profesional No. 57492 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando como apoderado de la Sociedad **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**, según lo acredita el documento de poder presentado en esa División, de acuerdo con el Artículo 44 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, me permito solicitar que se examine si la invención contenida en la solicitud en referencia es patentable.

De acuerdo con lo anterior, me permito anexar el recibo oficial de caja No. 08-11,103 por valor de \$420.000.

De la Señora Jefe atentamente,

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

C.C. No. 80.410.337 de Usaquén

T.P. No. 57492 del C.S.J.

Cra 7 No. 71-21 Torre B, Piso 4

Bogotá, 28 de marzo de 2008

CHP/MEV/jpg

As. 102/02.

922
922

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 11,103
FECHA : FEBRERO 11 DE 2008



NO. CC-125963-00004-0000
Dep. 2020 NULCREACIONE
Eve 3/8 PASSENAZIONALE
Folios 2

***** CONSIGNACION *****

POSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	127822	08/02/2008	45,422,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	420,000.00
		TOTAL :	420,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 06-125963

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**
FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 581 DE
FECHA 31 DE OCTUBRE DE 2007 EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA
LEY EXPIRA EL 31 DE ENERO DE 2008

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____

NO X

924
1924

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Bogotá, D.C., 22-dic-2009

Apoderado: Juan Pablo Cadena Sarmiento

ASUNTO

Radicación 06-125963
Trámite 002
Evento 001
Actuación 430
Oficio
Folios 497

Patente de Invención

☒

Vía PCT (fase nacional)

☒

Cap. I

☒

Cap. II

☐

No. Sol. Internacional

PCT/US2005/021212

Fecha de Presentación Internal.

14-06-2005

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

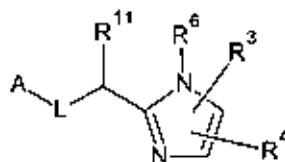
1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 323 a 702 Como se radicó inicialmente.
- 1.2. Reivindicaciones: Folios 703 a 777 Como se radicó inicialmente)
Folios 882 a 920 Modificadas.
- 1.3. Prioridad: Folio 1: US 60/579.638, 15/jun/2004
US 60/684.127, 24/may/2005
US 11/151.667, 13/jun/2005

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: HETEROCICLOS DE CINCOMIEMBROS UTILES COMO INHIBIDORES DE LA SERINA PROTEASA

El objeto de la invención son los compuestos derivados de 2-(1H-imidazol-2-il)acetamida-carbociclo sustituida, N-(1H-imidazol-2-ilmetil)carbociclocarboxamida, que caen bajo el alcance de la formula Markush (I):



925
2925

Reivindicaciones 1- 11: Un compuesto de la fórmula (I);
Reivindicaciones 21-: Compuestos de fórmula V
Reivindicación 22: Compuestos definidos por su nombre químico
Reivindicación 23: composición que comprende los compuestos.
Reivindicaciones 24-27, uso de los compuestos.

Se catalogó la invención, según la Clasificación Internacional de Patentes (IPC.):
A61K 31/00

3. De la solicitud de Patente

3.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486 de la C.A.N.)

-La reivindicación 24 no es clara porque se encabeza como compuesto y el resto del texto es referente al uso de compuestos; por lo tanto es inconsistente porque el uso no es característica técnica de compuesto.

4. Unidad de invención (artículo 25 D 486 de la C.A.N.)

La solicitud presenta múltiples invenciones ya que no presente una estructura fija que sea nueva y sobre la cual se pueda establecer la unidad inventiva por lo tanto se puede ver algunos grupo inventivos tales como por ejemplo:

- (i) 2-(1H-imidazol-2-il)acetamida-carbociclo sustituida, y dentro de estos se puede formar más grupos dependiendo del significado inequívoco de los sustituyentes carbociclo.
- (ii) N-(1H-imidazol-2-ilmetil)carbociclocarboxamida y dentro de estos se puede formar más grupos dependiendo del significado inequívoco de los sustituyentes carbociclo.
- (iii) La fórmula Markush V, es muy amplia y especulativa sin ningún punto fijo sobre el cual se pueda establecer la unidad inventiva y va desde pirroles, pirazoles, 1,3,4 triadiazoles, tetrazoles, triazoles, 4H-1,2,4-triazoles, oxasoles, oxadiazoles, oxatiazoles...etc., cada uno de esos posibles anillos con los posibles significados de Z, luego cada una de las Z con los posibles significados de L y luego cada Z con cada L más el significado de cada A y todas sus posibles combinaciones, tendrían gran cantidad de grupos inventivos, además que **esas posibles combinaciones no tienen sustento en la descripción.**

Por lo tanto el nuevo capítulo reivindicatorio no cumplen con el requisito de unidad de invención ni de estar enteramente sustentado en la descripción.

5. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (artículos 14 y 21 D 486)

Las reivindicaciones 24-27 reclaman el uso de compuestos, de acuerdo con la legislación colombiana el uso no se considera para protección por patente, como se lee en el artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina "... Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones sean de productos o procedimientos en todos los campos de la tecnología..."; aquí NO se hace alusión al uso.

Además los usos o segundos usos no son patentables, de conformidad con la sentencia del TJAC 89-AI-2000, los usos en general no son patentables.

6. Determinación del Estado de la Técnica

Se ha tenido en cuenta para determinar el estado de la técnica teniendo, la fecha de la solicitud de la cual se reclama prioridad:

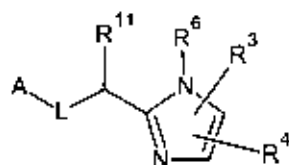
Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la materia que se reclama en la presente solicitud, en base de datos a que esta solicitud tiene acceso libre, encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación*
D1	WO9712876	Substituted imidazoles having anti-cancer and cytokine inhibitory activity	10-abr-1997
D2	WO0000477	Non-peptidyl inhibitors of VLA-4 dependent cell binding inflammatory, autoimmune, and respiratory diseases	06-ene-2000
D3	WO03076432	Benzodiazepine-substituted piperidines for utilization in the treatment of cardiovascular diseases	18-sep-2003
D4	WO0210140	Imidazolyl derivatives	07-feb-2002
D5	WO2004071448	Substituted azole derivatives as therapeutic agents	26-ago-2004

12. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486 de la C.A.N)

12.1 Novedad (artículo 16 D486 de la C.A.N.)

La solicitud en estudio reclama derivados de 2-(1H-imidazol-2-il)acetamida-carbociclo sustituida, N-(1H-imidazol-2-ilmetil)carbociclocoarboxamida, que caen bajo el alcance de la formula Markush (I):



- La anterioridad D1 enseña compuestos derivado imidazol sustituidos en la posición 2 con acetamida sustituida por carbiciclo e imidazoles sustituidos con metilcarboxamida, y con sustituciones en las posiciones 4 y 5, como también las composiciones farmacéuticas que los comprenden. Véase toda la solicitud especialmente resumen y reivindicaciones. Allí se enseñan compuestos que están reclamados en la solicitud en estudio por lo tanto la solicitud carece de novedad.

-- La anterioridad D2 describe compuestos derivado imidazol sustituidos en la posición 2 con acetamida sustituida e imidazoles sustituidos con metilcarboxamida, y composiciones farmacéuticas que los comprenden. Véase toda la solicitud especialmente resumen y reivindicaciones. Allí se enseñan compuestos

927
924

4

que estan reclamados en la solicitud en estudio por lo tanto la solicitud carece de novedad.

- La anterioridad D3 enseña compuestos derivado imidazol sustituidos en la posición 2 con acetamida sustituida, y por carbiciclo e imidazoles sustituidos con metilcarboxamida, como tambien sustituciones en 4 y 5, además, composiciones farmaceuticas que los comprenden. Véase toda la solicitud especialmente las pgs 33-42, resumen y reivindicaciones. Allí se enseñan compuestos que estan reclamados en la solicitud en estudio por lo tanto la solicitud carece de novedad.

- La anterioridad D4 enseña compuestos derivado imidazol sustituidos en la posición 2 con acetamida sustituida por carbiciclo e imidazoles sustituidos con metilcarboxamida, con sustituciones en 1, 4 y 5 junto con composiciones farmaceuticas que los comprenden. Véase toda la solicitud especialmente pgs. 72-395. Allí se enseñan compuestos que estan reclamados en la solicitud en estudio por lo tanto la solicitud carece de novedad.

- La anterioridad D5 enseña compuestos derivado imidazol sustituidos en la posición 2 con acetamida sustituida por carbiciclo e imidazoles sustituidos con metilcarboxamida, con sustituciones en 1, 4 y 5 junto con composiciones farmaceuticas que los comprenden. Véase toda la solicitud especialmente pgs. 32-74 y reivindicaciones. Allí se enseñan compuestos que estan reclamados en la solicitud en estudio por lo tanto la solicitud carece de novedad.

13. Conclusión:

Una solicitud que no tiene novedad obviamente no posee nivel inventivo.

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO9712876	1-24	Novedad
D2	WO0000477	1-24	Novedad
D3	WO03076432	1-24	Novedad
D4	WO0210140	1-24	Novedad
D5	WO2004071448	1-24	Novedad

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de 60 días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

928

5 923

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.



JESUS FERNEL GARCIA GARCIA
Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
_____, 11 de mayo de 2012.

CONCEPTO TÉCNICO No. 4445	EXAMINADOR TÉCNICO Cód. N°202012
---------------------------	----------------------------------

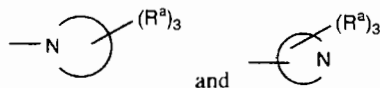
- 24 -

$N(R^4)C(O)C_{1-6} \text{ alkyl}(R^4)_3$; $NR^4C(O)NH(C_{1-6} \text{ alkyl}(R^4)_3)$; $C_{2-4} \text{ alkenyl}(R^4)_{2-3}$ and $C_{2-4} \text{ alkynyl}(R^4)_{1-3}$;

each R'' independently represents a member selected from the group consisting of: halo; hydroxy; $C_{1-6} \text{ alkyl}(R^4)_3$; $OC_{1-6} \text{ alkyl}(R^4)_3$; $C_{3-8} \text{ cycloalkyl}(R^4)_3$; CN; $CONH_2$; $CONHC_{1-6} \text{ alkyl}(R^4)_3$; $CON(C_{1-6} \text{ alkyl}(R^4)_3)_2$; NH_2 ; $NHC_{1-6} \text{ alkyl}(R^4)_3$; $N(C_{1-6} \text{ alkyl}(R^4)_3)_2$; CO_2H ; $CO_2C_{1-6} \text{ alkyl}(R^4)_3$; $C(O)C_{1-6} \text{ alkyl}(R^4)_3$; aryl(R^4); heteroaryl(R^4); CF_3 ; $SO_yC_{1-6} \text{ alkyl}(R^4)_3$, with y as defined above; SO_2NH_2 ; $SO_2NHC_{1-6} \text{ alkyl}(R^4)_3$; $SO_2N(C_{1-6} \text{ alkyl}(R^4)_3)_2$; $NHSO_2C_{1-6} \text{ alkyl}(R^4)_3$; $NHSO_2\text{aryl}(R^4)_3$; $NHSO_2\text{heteroaryl}(R^4)_3$; $N(R^4)C(O)C_{1-6} \text{ alkyl}(R^4)_3$; $NR^4C(O)NH(C_{1-6} \text{ alkyl}(R^4)_3)$; $C_{2-4} \text{ alkenyl}(R^4)_{2-3}$ and $C_{2-4} \text{ alkynyl}(R^4)_{1-3}$;

each R' independently represents a member selected from the group consisting of: hydroxy; $C_{1-6} \text{ alkyl}(R^4)_3$; $C_{3-8} \text{ cycloalkyl}(R^4)_3$; $OC_{1-6} \text{ alkyl}(R^4)_3$; $OC_{3-8} \text{ cycloalkyl}(R^4)_3$; heterocyclyl(R^4); CN; $NH(R^4)$; $NHC_{1-6} \text{ alkyl}(R^4)_3$; $N(C_{1-6} \text{ alkyl}(R^4)_3)_2$; $NHC_{3-8} \text{ cycloalkyl}(R^4)_3$; $N(C_{3-8} \text{ cycloalkyl}(R^4)_3)_2$; CF_3 ; $C_{2-4} \text{ alkenyl}(R^4)_{2-3}$, aryl(R^4); heteroaryl(R^4); $C_{2-4} \text{ alkynyl}(R^4)_{1-3}$; $-OC(O)C_{3-8} \text{ cycloalkyl}(R^4)_3$; SO_2NH_2 ; $SO_2NHC_{1-6} \text{ alkyl}(R^4)_3$; $SO_2N(C_{1-6} \text{ alkyl}(R^4)_3)_2$; $-OC(O)\text{heterocyclyl}(R^4)_3$; $CONH_2$; $CONHC_{1-6} \text{ alkyl}(R^4)_3$; $CON(C_{1-6} \text{ alkyl}(R^4)_3)_2$; $CONHC_{3-8} \text{ cycloalkyl}(R^4)_3$; $CON(C_{3-8} \text{ cycloalkyl}(R^4)_3)_2$; $C(O)\text{aryl}(R^4)_3$; $C(O)\text{heteroaryl}(R^4)_3$;

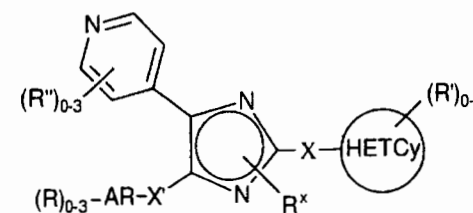
R^4 represents a member selected from the group consisting of: R^4 ; CN; CO_2H ; $CO_2C_{1-4} \text{ alkyl}$; $C(O)C_{1-4} \text{ alkyl}$; $NH(R^4)$; aryl(R^4); heteroaryl(R^4); $NHC_{1-4} \text{ alkyl}$; $N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$; $CONH_2$; SH; $S(O)_yC_{1-6} \text{ alkyl}(R^4)_3$; $C(O)NHC_{1-6} \text{ alkyl}(R^4)_3$; $C(O)N(C_{1-6} \text{ alkyl}(R^4)_3)_2$; $NHC(NH)NH_2$; -heteroalkyl(R^4); $-NHC(O)NH_2$;



- 109 -

WHAT IS CLAIMED IS:

i. A compound represented by formula I:



5

I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

AR represents an aromatic group containing 6-10 atoms;

10

X and X' each independently represent $-(CH_2)_m-Y-(CH_2)_n$, wherein m and n represent integers within the range of from 0 - 4, such that the sum of m and n is from 0 - 6; Y represents a member selected from the group consisting of: a direct bond; O; $S(O)_y$, with y equal to 0, 1 or 2; NR^4 , with R^4 as defined below; $C(O)$; $OC(O)$; $C(O)O$; SO_xNR^4 with x equal to 1 or 2 and R^4 as defined below; NR^4SO_x ; $C(O)NR^4$ and $NR^4C(O)$;

15



represents a 4 to 10 membered non-aromatic heterocycle containing at least one N atom, and optionally containing 1-2 additional N atoms and 0-1 O or S atom;

20

R^x represents H, $C_{1-6} \text{ alkyl}(R^4)_3$, $OC_{1-6} \text{ alkyl}(R^4)_3$ or $C(O)C_{1-6} \text{ alkyl}(R^4)_3$;

930

each R and R' independently represents a member selected from the group consisting of: halo; hydroxy; C₁₋₆ alkyl(R₄)₃; OC₁₋₆ alkyl(R₄)₃; C₃₋₈ cycloalkyl(R₄)₃; CN; CONH₂; CONHC₁₋₆ alkyl(R₄)₃; CON(C₁₋₆ alkyl(R₄)₃)₂; NH₂; NHC₁₋₆ alkyl(R₄)₃; N(C₁₋₆ alkyl(R₄)₃)₂; CO₂H; CO₂C₁₋₆ alkyl(R₄)₃; C(O)C₁₋₆ alkyl(R₄)₃; aryl(R₄)₃; heteroaryl(R₄)₃; CF₃; SH; NO₂; SO_yC₁₋₆ alkyl(R₄)₃, with y as defined above; SO₂NH₂; SO₂NHC₁₋₆ alkyl(R₄)₃; SO₂N(C₁₋₆ alkyl(R₄)₃)₂; NHSO₂C₁₋₆alkyl(R₄)₃; NHSO₂aryl(R₄)₃; NHSO₂heteroaryl(R₄)₃; N(R₄)³C(O)C₁₋₆ alkyl(R₄)₃; NR₄³C(O)NH(C₁₋₆ alkyl(R₄)₃); C₂₋₄ alkenyl(R₄)₂₋₃ and C₂₋₄ alkynyl(R₄)₁₋₃;

each R' independently represents a member selected from

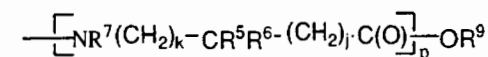
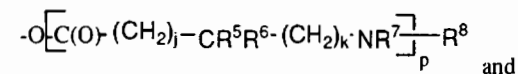
the group consisting of: hydroxy; C₁₋₆ alkyl(R₄)₃; C₃₋₈ cycloalkyl(R₄)₃; OC₁₋₆ alkyl(R₄)₃; OC₃₋₈ cycloalkyl(R₄)₃; heterocyclyl(R₄)₃; CN; NH(R_q"); NHC₁₋₆ alkyl(R₄)₃; N(C₁₋₆ alkyl(R₄)₃)₂; NHC₃₋₈ cycloalkyl(R₄)₃; N(C₃₋₈ cycloalkyl(R₄)₃)₂; CF₃; SH; NO₂; C₂₋₄ alkenyl(R₄)₂₋₃, aryl(R₄)₃, heteroaryl(R₄)₃;

C₂₋₄ alkynyl(R₄)₁₋₃; -OC(O)C₃₋₈ cycloalkyl(R₄)₃; SO₂NH₂; SO₂NHC₁₋₆ alkyl(R₄)₃; SO₂N(C₁₋₆ alkyl(R₄)₃)₂; NHSO₂C₁₋₆ alkyl(R₄)₃; NHSO₂aryl(R₄)₃; NHSO₂heteroaryl(R₄)₃; -OC(O)heterocyclyl(R₄)₃; N(R₄')C(O)C₁₋₆ alkyl(R₄)₃; NR₄'C(O)NH(C₁₋₆ alkyl(R₄)₃); -OC(O)C₁₋₆ alkyl(R₄)₃;

-OC(O)aryl(R₄)₃; -OC(O)heteroaryl(R₄)₃; -C(=NR₄')NH₂; -C(=NR₄')NHC₁₋₆ alkyl(R₄)₃; -C(=NR₄')N(C₁₋₆ alkyl(R₄)₃)₂; CONH₂; CONHC₁₋₆ alkyl(R₄)₃; CON(C₁₋₆ alkyl(R₄)₃)₂; CONHC₃₋₈ cycloalkyl(R₄)₃; CON(C₃₋₈ cycloalkyl(R₄)₃)₂; CO₂H; CO₂C₁₋₆ alkyl(R₄)₃; C(O)C₁₋₆ alkyl(R₄)₃; CO₂C₃₋₈ cycloalkyl(R₄)₃;

C(O)C₃₋₈ cycloalkyl(R₄)₃; -[C(O)(CH₂)_j-CR⁵R⁶-(CH₂)_k-NR⁷]_p-R⁸;

-C(O)C₃₋₈ cycloalkyl(R₄)₃; -C(O)heterocyclyl(R₄)₃; -CON[C₁₋₆alkyl(R₄)₃][C₃₋₈ cycloalkyl(R₄)₃]; -C(O)aryl(R₄)₃, -C(O)heteroaryl(R₄)₃;



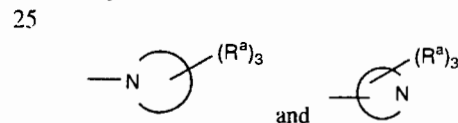
5 j and k independently represent integers of from 0 - 3;
R⁵ and R⁶ are independently H, aryl, C₁₋₆ alkyl(R⁴)₃, or
CR⁵R⁶ in combination represents a 3, 4, 5 or 6 membered cycloalkyl or
heterocyclyl group, an aryl group or a heteroaryl group;

10 p represents 1, 2 or 3, with the proviso that when p represents 1, CR⁵R⁶ represents a 3, 4, 5 or 6 membered cycloalkyl group or a heterocyclyl group, an aryl group or a heteroaryl group, and at least one of j and k is 1, 2 or 3;

15 R⁷ and R⁸ are independently H, C₁₋₆ alkyl or aryl;

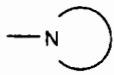
R⁹ represents H, a negative charge balanced by a positively charged group or a protecting group;

20 R4 represents a member selected from the group consisting of: R4'; CN; CO₂H; CO₂C₁₋₄ alkyl; C(O)C₁₋₄ alkyl; NH(R4''); aryl(R^a)₃; heteroaryl(R^a)₃; NHC₁₋₄ alkyl; N(C₁₋₄ alkyl)₂; CONH₂; SH; S(O)_y C₁₋₆ alkyl(R^a)₃; C(O)NHC₁₋₆ alkyl(R^a)₃; C(O)N(C₁₋₆ alkyl(R^a)₃)₂; NHC(NH)NH₂; -heteroalkyl(R^a)₃; -NHC(O)NH₂;



- 112 -

932

wherein  and  independently represent mono or bicyclic ring systems, non-aromatic or partially aromatic, containing from 5-10 ring atoms, 1-4 of which are N and 0-1 of which are O or S(O)_y, with y equal to 0, 1 or 2, optionally containing 1-2 carbonyl groups;

5

each R^a independently represents a member selected from the group consisting of: H, C₁₋₆ alkyl, OC₁₋₆ alkyl, aralkyl, substituted aralkyl, heteroaralkyl, substituted heteroaralkyl, aralkoxy, substituted aralkoxy, halo, hydroxy, CN, CONH₂, CONHC₁₋₆ alkyl, CON(C₁₋₆ alkyl)₂, CO₂H, CO₂C₁₋₆ alkyl, C(O)C₁₋₆ alkyl, phenyl, CF₃, SH, NO₂, SO_yC₁₋₆ alkyl, with y as defined above; SO₂NH₂, SO₂NHC₁₋₆ alkyl, NHSO₂(substituted aryl), NHSO₂(substituted heteroaryl), NHSO₂C₁₋₆alkyl, NHSO₂aryl, NHSO₂heteroaryl, NH₂, NHC₁₋₆ alkyl, N(C₁₋₆ alkyl)₂, NHC(O)C₁₋₆ alkyl, NHC(O)NH(C₁₋₆ alkyl), C₂₋₄ alkenyl and C₂₋₄ alkynyl;

15

R^{4'} represents H, OH, C₁₋₄ alkyl, -OC₁₋₄ alkyl, aryl or C(O)C₁₋₄ alkyl, and

20

R^{4''} represents H, OH or OC₁₋₄ alkyl.

25

2. A compound in accordance with claim 1 wherein one or two R^{''} are present, each independently representing a member selected from the group consisting of: NH₂, NHC₁₋₆ alkyl(R⁴)₃, N(C₁₋₆ alkyl)₂, N(R^{4'})C(O)C₁₋₆ alkyl(R⁴)₃ and NR^{4'}C(O)NHC₁₋₆ alkyl(R⁴)₃.

30

3. A compound in accordance with claim 1 wherein AR represents a phenyl ring unsubstituted or substituted with one or two R groups.

4. A compound in accordance with claim 3 wherein AR is phenyl and one or two R groups are present which are selected from

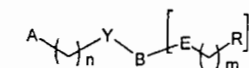
932



(51) International Patent Classification ⁷ : C07D 241/08, 261/08, 263/10, 405/06, 261/04, 263/32, 413/12, 417/12, 277/30, 417/04, A61K 31/42, 31/415, 31/495, C07D 231/06, 231/12		(11) International Publication Number: WO 00/00477
A1		(43) International Publication Date: 6 January 2000 (06.01.00)
(21) International Application Number: PCT/IB99/00973		(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
(22) International Filing Date: 31 May 1999 (31.05.99)		
(30) Priority Data: 60/091,180 30 June 1998 (30.06.98) US		
(71) Applicant (for all designated States except US): PFIZER PRODUCTS INC. [US/US]; Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).		
(72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): DUPLANTIER, Allen, Jacob [US/US]; 431 Pumpkin Hill Road, Ledyard, CT 06339 (US). MILICI, Anthony, John [US/US]; 17 Chapel Drive, Branford, CT 06405 (US). CHUPAK, Louis, Stanley [US/US]; 4 Stone Boat Road, Old Saybrook, CT 06475 (US).		
(74) Agents: SPIEGEL, Allen, J.; Simpson, Alison, Urquhart-Dykes & Lord, 91 Wimpole Street, London W1M 8AH (GB) et al.		Published With international search report.
(54) Title: NON-PEPTIDYL INHIBITORS OF VLA-4 DEPENDENT CELL BINDING USEFUL IN TREATING INFLAMMATORY, AUTOIMMUNE, AND RESPIRATORY DISEASES		
 (1.0.0) (1.1.2) (1.1.6) (1.9.0)		
(57) Abstract		
Compounds of Formula (1.0.0) are described, wherein A is for example aryl, heteroaryl or heterocyclyl, Y is preferably -C(=O)-; B is independently selected from a group of moieties, the most preferred of which are those of partial Formulas (1.1.2) and (1.1.6), and E is a single bond; oxygen; 1,1-cyclopropyl; C(CH₃)₂; CF₂; or a bridging moiety of partial Formula (1.9.0), where R_{1a} is hydrogen when R¹ has the meaning of a mono-valent substituent; and R_{1a} is a single bond when R¹ has the meaning of a di-valent substituent. Said compounds are useful in methods of treating or preventing an inflammatory, autoimmune or respiratory disease by inhibiting cell adhesion and consequent or associated pathogenic processes subsequently mediated by VLA-4.		

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound of Formula (1.0.0):

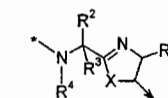


(1.0.0)

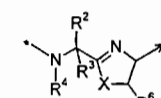
and pharmaceutically acceptable salts and other prodrug derivatives thereof, wherein:

-A is aryl, heteroaryl, or heterocyclyl as defined herein; where said aryl, heteroaryl, or heterocyclyl is substituted with 0 to 3 R¹⁰, or is a member selected from the group consisting of divalent radicals: -A¹-NHC(=O)NH-A²-, -A¹-NHC(=O)O-A²-, and -A¹-NH(NCN)NH-A²-, where A¹ and A² is each independently selected from the group consisting of hydrogen, aryl, heteroaryl, and heterocyclyl as defined herein; where said aryl, heteroaryl, or heterocyclyl is substituted with 0 to 3 R¹⁰.

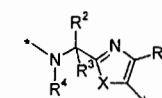
-B is a member independently selected from the group consisting of the following:



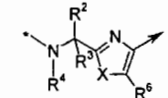
(1.1.0)



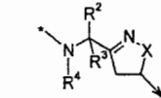
(1.1.1)



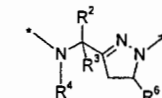
(1.1.2)



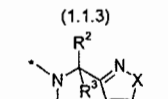
(1.1.3)



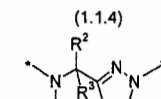
(1.1.4)



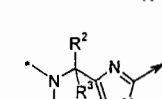
(1.1.5)



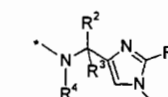
(1.1.6)



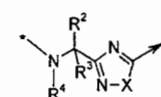
(1.1.7)



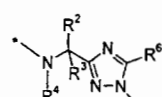
(1.1.8)



(1.1.9)



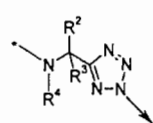
(1.1.10)



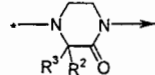
(1.1.11)

DZ

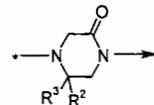
JBS



(1.1.12)



(1.1.13)



(1.1.14)

--where the symbol "*" indicates the point of attachment of the moiety represented by each partial Formula (1.1.0) through (1.1.14) to the moiety "Y" in Formula (1.0.0); and the symbol "→" indicates the point of attachment of the moiety represented by each partial Formula (1.1.0) through (1.1.14) to the moiety "E" in Formula (1.0.0);

-E is a single bond; -O-; -CH=CH-; or a moiety of Formula (1.9.0):



10 --where R_1 is hydrogen when R^1 has the meaning of a mono-valent substituent; and R_a is a single bond when R^1 has the meaning of a di-valent substituent;

-X is -O-; -S(=O)_q-; or -N(R¹⁴)-;

-Y is -C(=O)-; -C(=S)-; -S(=O)₂-; or -CH(R⁸)-;

-m is an integer independently selected from 0, 1 and 2;

15 -n is an integer independently selected from 1 and 2;

-p is an integer independently selected from 1 and 2, provided that p must be selected as 1 where B is selected as partial Formula (1.1.2), (1.1.3), (1.1.5), (1.1.6), (1.1.7), (1.1.8), (1.1.9), (1.1.10), (1.1.11), (1.1.12), (1.1.13) or (1.1.14);

-q is an integer independently selected from 0 and 2;

20 -R is independently selected from the group consisting of -tetrazolyl; -C(=O)OR⁵; -C(=O)(CH₂)_nC(=O)OR⁵; -C(=O)NO₂; -C(=O)NH-S(=O)₂R⁵; -S(=O)₂-NR¹⁴R⁵; -C(=O)NHS(=O)₂R⁵; and a moiety of partial Formulas (3.0.0):



(3.0.0)

25 --where:

-k is an integer independently selected from 0, 1 and 2;

-R¹ is independently selected from the group consisting of hydrogen; =O; =S; F; (C₁-C₆) alkyl substituted with 0 to 3 R¹⁰; (C₂-C₆) alkenyl substituted with 0 to 3 R¹⁰; (C₂-C₆) alkynyl substituted with 0 to 3 R¹⁰; a (C₃-C₁₄) carbocyclic ring system substituted with 0 to 3 R¹²; aryl substituted with 0 to 3 R¹²; and aryl(C₁-C₄) alkyl wherein said aryl and alkyl are substituted with 0 to 3 R¹²; heterocyclyl as defined herein, substituted with 0 to 3 R¹²; and heterocyclyl(C₁-C₄) alkyl as defined herein, wherein said heterocyclyl and alkyl are substituted with 0 to 3 R¹²; C(=O)NR⁸R⁸; and C(=O)R⁸;

-R² and R³ are each independently selected from the group consisting of hydrogen; (C₁-C₄) alkyl substituted with 0 to 3 R¹³; (C₂-C₆) alkenyl substituted with 0 to 3 R¹³; a (C₃-C₁₄) carbocyclic ring system substituted with 0 to 3 R¹³; (C₁-C₄) alkoxy carbonylamino-(C₁-C₄) alkyl-; (C₁-C₄) alkylthio-(C₁-C₄) alkyl-; (C₁-C₄) alkylsulfonyl-(C₁-C₄) alkyl-; hydroxy(C₁-C₄) alkylthio-(C₁-C₄) alkyl-; (C₁-C₄) alkyl carbonylamino-(C₁-C₄) alkyl-; (C₁-C₄) alkylsulfonylamino-(C₁-C₄) alkyl-; (C₁-C₄) alkylsulfonylaminocarbonyl-(C₁-C₄) alkyl-; and a heterocyclyl ring as defined herein, substituted with 0 to 3 R¹³;

- provided that -

R² and R³ are each defined as above; or they are taken together as defined below; or one of them is taken together with R⁴ as defined below, in which case the other has the meaning of hydrogen or methyl;

20 --R² and R³ are taken together to form a spirocyclic (C₃-C₁₄) carbocyclic ring substituted with 0 to 3 R¹³; or

--R² or R³ is taken together with R⁴ and the carbon and nitrogen atoms to which they are respectively attached to form a heteroaryl or heterocyclyl group as defined herein, substituted with 0 to 3 R¹²;

25 --R⁵ is hydrogen; (C₁-C₄) alkyl; (C₃-C₆) cycloalkyl; or aryl;

--R⁶ is hydrogen; (C₁-C₄) alkyl; (CH₂)_r-(C₃-C₆) cycloalkyl; or (CH₂)_s-aryl; where:

--r and s are each independently an integer selected from 0, 1, and 2;

--R⁸ and R⁹ are each independently selected from the group consisting of hydrogen; (C₁-C₄) alkyl substituted with 0 to 3 R¹⁰; a (C₃-C₁₄) carbocyclic ring system substituted with 0 to 3 R¹²; aryl substituted with 0 to 3 R¹²; and aryl(C₁-C₄) alkyl wherein said aryl and alkyl are substituted with 0 to 3 R¹²; heterocyclyl as defined herein, substituted with 0 to 3 R¹²; and heterocyclyl(C₁-C₄) alkyl as defined herein, wherein said heterocyclyl and alkyl are substituted with 0 to 3 R¹²;

934

—R¹⁰ is independently selected from the group consisting of F; Cl; —C(=O)OR¹⁴; —OH; nitro; cyano; amino; di(C₁–C₄) alkylamino; (C₁–C₄) alkyl; (C₁–C₄) alkoxy; (C₁–C₄) alkylthio; phenoxy; trifluoromethoxy; (C₃–C₆) cycloalkyl; (C₃–C₆) cycloalkoxy; (C₃–C₆) cycloalkoxycarbonyl; (C₁–C₄) alkylcarbonylamino; (C₁–C₄) alkylsulfonylamino; (C₁–C₄) alkylurea; and (C₁–C₄) alkyl and (C₁–C₄) alkoxy each substituted with 1 to 3 substituents independently selected from F and Cl;

—R¹² when a substituent on a carbon atom, is independently selected from the group consisting of F; Cl; (C₁–C₄) alkyl; (C₃–C₆) cycloalkyl; (C₁–C₄) alkoxy; —C(=O)OR¹⁴; —OH; (C₁–C₄) alkyl and (C₁–C₄) alkoxy each substituted with 1 to 3 substituents independently selected from F and Cl; (C₁–C₄) alkoxycarbonyl; (C₁–C₄) alkylcarbonyl; (C₁–C₄) alkylcarbonyloxy; and a heteroaryl or heterocyclyl group as defined herein which is 5- or 6-membered; or

—R¹² when two R¹² groups are attached to adjacent carbons of a carbocyclic, aryl, heteroaryl, or heterocyclic ring, may be a 3- or 4-carbon chain which forms a fused 5- or 6-membered ring, said 5- or 6-membered ring being optionally mono- or di-substituted on the aliphatic carbon atoms thereof with F, Cl, (C₁–C₄) alkyl, (C₁–C₄) alkoxy, or hydroxy; or

—R¹² when R¹² is attached to a saturated carbon atom, may be =O or =S; or when R¹² is attached to a sulfur atom, may be =O;

—R¹² when a substituent on a nitrogen atom, is independently selected from the group consisting of hydroxy; hydroxy(C₁–C₄) alkyl; (C₁–C₄) alkoxy; (C₃–C₆) cycloalkyl; (C₁–C₄) alkylcarbonyl; and aryl;

—R¹³ is independently selected from the group consisting of aryl; heteroaryl; heterocyclyl; (C₁–C₄) alkoxy; (C₃–C₆) cycloalkyl; (C₂–C₆) alkynyl; —OR¹⁴; heterocyclyl-carbonyl; (C₁–C₄) alkylthio; —NR⁶R⁵; and —C(=O)NR¹⁴R⁵; and

—R¹⁴ is hydrogen; hydroxy; (C₁–C₄) alkyl; (C₃–C₆) cycloalkyl; or aryl.

2. A compound according to Claim 1 wherein when A is heteroaryl it is a member selected from the group consisting of furyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyrazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, triazinyl, pyranol, parathiazinyl, indolyl, isoindolyl, 3H-indolyl, indolyl, benzo[b]furanyl, 2,3-dihydrobenzofuranyl, benzo[b]thiophenyl, 1H-indazolyl, benzimidazolyl, benzthiazolyl, purinyl, quinolinyl, isoquinolinyl, 4H-quinoliziny, cinnolinyl, phthalazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, 1,8-naphthyridinyl, pteridinyl, carbazoyl, acridinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxazinyl, and pyrazolo[1,5-c]triazinyl.

3. A compound according to Claim 2 wherein A is furyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, indolyl, benzo[b]furanyl, benzimidazolyl, or quinolinyl.

4. A compound according to Claim 3 wherein A is pyridyl.

5. A compound according to Claim 1 wherein when A is heterocyclyl it is a member selected from the group consisting of oxiranyl, pyrrolidinyl, pyrazolidinyl, imidazolidinyl, tetrazolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, benzodioxolane, and 1,3-benzodioxol-5-yl.

6. A compound according to Claim 5 wherein A is pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, or morpholinyl.

7. A compound according to Claim 1 wherein A is a divalent radical selected from the group consisting divalent radicals: —A¹—NHC(=O)NH—A²—, —A¹—NHC(=O)O—A²—, and —A¹—NH(NCN)NH—A²—, where A¹ and A² is each independently selected from the group consisting of hydrogen, aryl, heteroaryl, and heterocyclyl, where said aryl, heteroaryl, or heterocyclyl is substituted with 0 or 1 substituent R¹⁰.

8. A compound according to Claim 7 wherein A¹ and A² are both aryl or heteroaryl.

9. A compound according to Claim 8 wherein said aryl is phenyl and said heteroaryl is pyridyl, each of which is independently substituted by 0 or 1 substituent R¹⁰ which is a member selected from the group consisting of F, Cl, F₃C-, methyl, methoxy, hydroxyl, *iso*-propyl, cyclopropyloxy, and cyclopentyl.

10. A compound according to Claim 9 wherein n is the integer 1 resulting in a methylene bridge.

11. A compound according to Claim 10 wherein said component A and said methylene bridge attached thereto comprise a member selected from the group consisting of 4-hydroxyphenyl-; 3-methoxy-4-(N'-phenylurea)-phenylmethyl-; 4-(N'-phenylurea)-phenylmethyl-; 4-(N'-(2-methylphenyl)urea)-phenylmethyl-; 4-(N'-(2-methoxyphenyl)urea)-phenylmethyl-; 3-methoxy-4-(N'-(2-methylphenyl)urea)-phenylmethyl-; 4-(N'-(2-pyridyl)urea)-phenylmethyl-; 6-methoxy-5-(N'-(2-methylphenyl)urea-2-pyridylmethyl-; 4-(N'-(3-methyl-2-pyridyl)urea)-phenylmethyl-; 3-methoxy-4-(N'-(3-methyl-2-pyridyl)urea)-phenylmethyl-; 3-methoxy-4-(N'-(2-pyridylurea)-phenylmethyl-; 4-(N'-(2-pyridyl)urea)-phenylmethyl-; 4-(N'-(2-fluorophenyl)urea)-phenylmethyl-; 4-(N'-(2-chlorophenyl)urea)-phenylmethyl-; 4-(N'-(2-chlorophenyl)urea)-3-methoxyphenylmethyl-; 4-(N'-(4-*iso*-propylphenyl)urea)-phenylmethyl-; 6-methoxy-5-(N'-(*o*-tolyl)urea-2-pyridylmethyl-; 4-(N'-(3-cyclopentyl-2-pyridyl)urea)-

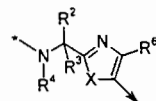
935

935

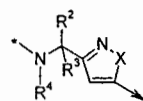
phenylmethyl-; 4-(N'-(2-cyclopentyl)urea)-phenylmethyl-; 4-(N'-(3-cyclopropyloxy-2-pyridyl)urea)-phenylmethyl-; and 4-(N'-(o-toluy)urea)-pyrid-5-ylmethyl-.

12. A compound according to Claim 9 wherein Y is -C(=O)-.

13. A compound according to Claim 12 wherein B is a member selected from the group consisting of partial Formulas (1.1.2) and (1.1.6):



(1.1.2)



(1.1.6)

--where the symbol "*" and the symbol "→" are as previously defined; and

wherein X is oxygen, sulfur or nitrogen.

14. A compound according to Claim 13 wherein one of R² and R³ is hydrogen and the other is selected from the group consisting essentially of *iso*-propyl, *sec*-butyl, *iso*-butyl, and *tert*-butyl; E- and Z-*iso*-butenyl, and E- and Z-pentenyl; cyclopentyl and cyclohexyl; cyclohexenyl, and cyclopentadienyl; phenyl, indenyl and indanyl; 2-(methylthio)ethyl; 3-(hydroxypropylthio)methyl; 2-(methylsulfonyl)ethyl; 4-(acetylamino)butyl; 4-(methylsulfonylamino)butyl; and 4-ethoxycarbonylamino)butyl.

15. A compound according to Claim 13 wherein p is 1; m is 1 or 2; and E is a bridging moiety of partial Formula (1.9.0):



where R_{1a} is hydrogen when R¹ has the meaning of a mono-valent substituent; and R_{1a} is a single bond when R¹ has the meaning of a di-valent substituent; and wherein R¹ is a member selected from the group consisting essentially of methyl; ethyl; *iso*-propyl; *tert*-butyl; 2-propenyl; 1-, 2-, or 3-butenyl; ethynyl; propargyl; cyclopropyl; cyclopentyl; phenyl; phenylmethyl; phenylethyl; and heterocyclyl.

16. A compound according to Claim 15 wherein R¹ is independently substituted by 1 or 2 substituents R¹².

17. A compound according to Claim 15 wherein R¹ is heterocyclyl substituted with 1 or 2 R¹²; or heterocyclyl(C₁-C₄)alkyl wherein said heterocyclyl and alkyl are substituted with 1 or 2 R¹².

936

936

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
18. September 2003 (18.09.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/076432 A1

(51) Internationale Patentklassifikation: C07D 401/14,
471/04, A61K 31/5513, A61P 3/10

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/02417

(22) Internationales Anmeldedatum:
10. März 2003 (10.03.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 11 770.5 14. März 2002 (14.03.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH
& CO. KG [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim
am Rhein (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HURNAUS, Rudolf
[DE/DE]; Silberstrasse 19, 88400 Biberach (DE).
RUDOLF, Klaus [DE/DE]; Oeschweg 11, 88447
Warthausen (DE). MÜLLER, Stephan, Georg [DE/DE];
Melterstrasse 13, 88447 Warthausen (DE). STENKAMP,
Dirk [DE/DE]; Talfeldstrasse 42, 88400 Biberach (DE).
LUSTENBERGER, Philipp [CH/DE]; Mälzerstrasse 8,
88447 Warthausen (DE). DREYER, Alexander [DE/DE];

Abteistrasse 24, 88416 Ochsenhausen (DE). GERLACH,
Kai [DE/DE]; Sammlungsgasse 2, 89073 Ulm (DE).
SCHINDLER, Marcus [DE/DE]; Kapellenweg 3, 88400
Biberach (DE). ARNDT, Kirsten [DE/DE]; Ropachweg
22, 88400 Biberach (DE). BAUER, Eckhart [DE/DE];
Nickelshalde 11, 88400 Biberach (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BOEHRINGER INGEL-
HEIM PHARMA GMBH & CO. KG; Binger Strasse
173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

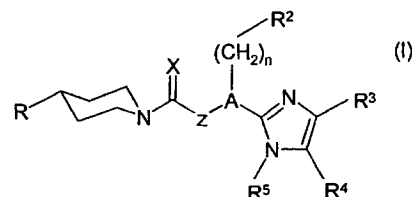
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: BENZODIAZEPINE-SUBSTITUTED PIPERIDINES FOR UTILIZATION IN THE TREATMENT OF CARDIOVAS-
CULAR DISEASES

(54) Bezeichnung: BENZODIAZEPIN-SUBSTITUIERTE PIPERDINE ZUR VERWENDUNG IN DER BEHANDLUNG VON
CARDIOVASKULÄREN ERKRANKUNGEN



(57) Abstract: The invention relates to substituted
piperidines of general formula (I), wherein R, R² to R⁵,
A, X, Z and n have the meaning defined in claim 1, to
their tautomers, their diastereomers, their enantiomers,
their mixtures and salts, especially their physiologically
acceptable salts with inorganic or organic acids or bases.
Said piperidines have valuable pharmacological properties,
particularly CGRP-antagonistic properties. The invention
also relates to medicaments containing said compounds, to
the use thereof and to a method for the production of said
compounds.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Piperidine der allgemeinen Formel (I), in der R, R² bis
R⁵, A, X, Z und n wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische
und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, wel-
che wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere CGRP-antagonistische Eigenschaften, diese Verbindungen
enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

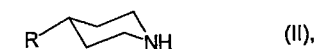
WO 03/076432

PCT/EP03/02417

- 33 -

a) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der X das
Sauerstoffatom und Z die -NR¹-Gruppe bedeuten, und wobei R¹, R³ und R⁴ und A
wie eingangs erwähnt definiert sind

5 Umsetzung von Aminen der allgemeinen Formel II,



in der

R wie eingangs erwähnt definiert ist, mit Kohlensäurederivaten der allgemeinen

10 Formel III,

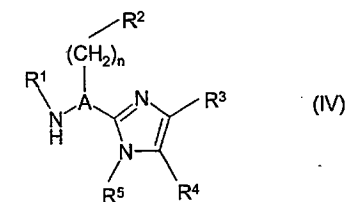


in der

X¹ eine nucleofuge Gruppe, bevorzugt die 1H-Imidazol-1-yl-, 1H-1,2,4-Triazol-1-yl-,
Trichlormethoxy- oder die 2,5-Dioxopyrrolidin-1-yloxy-gruppe, bedeutet,

15

und mit Verbindungen der allgemeinen Formel IV,



in der

R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und n wie eingangs erwähnt definiert sind,

20

und, falls nötig, anschließende Abspaltung von Schutzgruppen oder Abwandlung von
Präcursor-Funktionen nach den vorstehend beschriebenen Verfahren.

Die im Prinzip zweistufigen Reaktionen werden in der Regel als Eintopfverfahren durchgeführt, und zwar bevorzugt in der Weise, daß man in der ersten Stufe eine der beiden Komponenten II oder IV mit äquimolaren Mengen des Kohlensäurederivats der allgemeinen Formel III in einem geeigneten Lösemittel bei tieferer Temperatur zur

- 5 Reaktion bringt, anschließend wenigstens äquimolare Mengen der anderen Komponente IV oder II zugibt und die Umsetzung bei höherer Temperatur beendet. Die Umsetzungen mit Bis-(trichlormethyl)-carbonat werden bevorzugt in Gegenwart von wenigstens 2 Äquivalenten (bezogen auf Bis-(trichlormethyl)-carbonat) einer tertiären Base, beispielsweise Triethylamin, *N*-Ethyl-diisopropylamin, Pyridin, 1,5-Diazabicyclo[4,3,0]non-5-en, 1,4-Diazabicyclo[2,2,2]octan oder 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en, durchgeführt. Als Lösemittel, die wasserfrei sein sollten, kommen beispielsweise Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, *N*-Methyl-2-pyrrolidon, 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon oder Acetonitril in Betracht, bei Verwendung von Bis-(trichlormethyl)-carbonat als Carbonylkomponente werden wasserfreie Chlor-
- 10 kohlenwasserstoffe, beispielsweise Dichlormethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, bevorzugt. Die Reaktionstemperaturen liegen für die erste Reaktionsstufe zwischen -30 und +25°C, bevorzugt -5 und +10°C, für die zweite Reaktionsstufe zwischen +15°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösemittels, bevorzugt zwischen +20°C und +70°C (Siehe auch: H. A. Staab und W. Rohr, "Synthesen mit heterocyclischen Amiden (Azoliden)", Neuere Methoden der Präparativen Organischen Chemie, Band V, S. 53 - 93, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr., 1967; P. Majer und R.S. Randad, J. Org. Chem. 59, 1937-1938 (1994); K. Takeda, Y. Akagi, A. Saiki, T. Sukahara und H. Ogura, Tetrahedron Letters 24 (42), 4569 - 4572 (1983)).

- 25 b) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R³ und R⁴ zusammen eine 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe bedeuten, in der

eine, zwei oder drei Methingruppen jeweils durch ein Stickstoffatom ersetzt sein können,

30

ein Wasserstoffatom durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodat, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Difluormethyl-, Cyclopropyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-,

Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Cyan-, Nitro-, Amino-, C₁₋₃-Alkyl-amino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₂₋₃-alkyl-aminocarbonyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkylgruppe oder durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-carbonylgruppe, in der

5

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

10

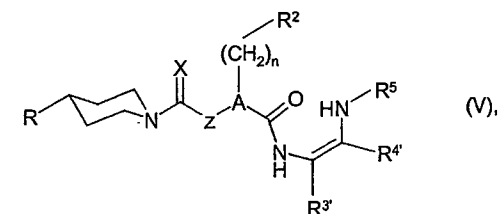
jeweils die Methylengruppe in Position 4 eines 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminoteils durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)- oder -N(C₁₋₃-Alkylcarbonyl)-gruppe ersetzt sein kann,

15

und gegebenenfalls zusätzlich ein zweites Wasserstoffatom durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodat, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Difluormethyl-, Cyclopropyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Difluormethoxy- oder Trifluormethoxygruppe ersetzt sein kann, und

20

Ringkondensation eines Amids der allgemeinen Formel



- 25 in der R, X, Z, A, n, R² und R⁵ wie eingangs erwähnt definiert sind, R³ und R⁴ zusammen eine 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe bedeuten, in der

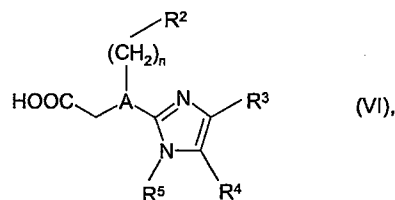
938

938

säureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphor-
pentoxid, *N,N*-Dicyclohexylcarbodiimid, *N,N*-Dicyclohexylcarbodiimid/*N*-Hydroxy-
succinimid oder 1-Hydroxy-benzotriazol, *N,N*-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphos-
phin/Tetrachlorkohlenstoff, bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C, vorzugs-
weise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 160°C, durchgeführt.

c) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der X das
Sauerstoffatom und Z die -CH₂-Gruppe darstellt:

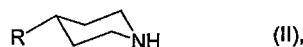
10 Kupplung einer Carbonsäure der allgemeinen Formel



in der
R² bis R⁵, A und n wie eingangs erwähnt definiert sind,

15

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

20 R wie eingangs erwähnt definiert ist.

Die Kupplung wird bevorzugt unter Verwendung von aus der Peptidchemie bekann-
ten Verfahren (siehe z. B. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd.
15/2) durchgeführt, wobei zum Beispiel Carbodiimide, wie z. B. Dicyclohexylcarbo-
diimid (DCC), Diisopropylcarbodiimid (DIC) oder Ethyl-(3-dimethylaminopropyl)-

25

carbodiimid, O-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N,N*-tetramethyluroniumhexafluor-
phosphat (HBTU) oder -tetrafluorborat (TBTU) oder 1*H*-Benzotriazol-1-yl-oxy-tris-
(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat (BOP) eingesetzt werden. Durch
Zugabe von 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) oder von 3-Hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-
1,2,3-benzotriazin (HOObt) kann eine eventuelle Konfigurationsänderung gewünsch-
tenfalls zusätzlich unterdrückt bzw. die Reaktionsgeschwindigkeit gesteigert werden.
Die Kupplungen werden normalerweise mit äquimolaren Anteilen der Kupplungskom-
ponenten sowie des Kupplungsreagens in Lösemitteln wie Dichlormethan, Tetrahy-
drofuran, Acetonitril, Dimethylformamid (DMF), Dimethylacetamid (DMA), *N*-Methyl-
pyrrolidon (NMP) oder Gemischen aus diesen und bei Temperaturen zwischen -30
und +30°C, bevorzugt -20 und +25°C, durchgeführt. Sofern erforderlich, wird als
zusätzliche Hilfsbase *N*-Ethyl-diisopropylamin (DIEA) (Hünigsbase) bevorzugt.

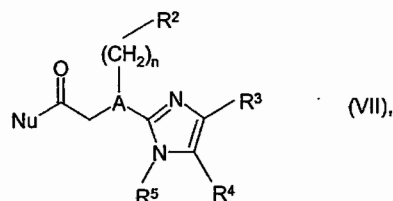
Als weiteres Kupplungsverfahren zur Synthese von Verbindungen der allgemeinen
Formel I wird das sogenannte "Anhydridverfahren" (siehe auch: M. Bodanszky,
"Peptide Chemistry", Springer-Verlag 1988, S. 58-59; M. Bodanszky, "Principles of
Peptide Synthesis", Springer-Verlag 1984, S. 21-27) eingesetzt. Bevorzugt wird das
"gemischte Anhydridverfahren" in der Variante nach Vaughan (J.R. Vaughan Jr., J.
Amer. Chem.Soc. 73, 3547 (1951)), bei der unter Verwendung von Chlorkohlen-
säureisobutylester in Gegenwart von Basen, wie 4-Methylmorpholin oder 4-Ethyl-
morpholin, das gemischte Anhydrid aus der zu kuppelnden Carbonsäure der allge-
meinen Formel II und dem Kohlensäuremonoisobutylester erhalten wird. Die Her-
stellung dieses gemischten Anhydrids und die Kupplung mit Aminen erfolgt im Ein-
topfverfahren, unter Verwendung der vorstehend genannten Lösemittel und bei
Temperaturen zwischen -20 und +25°C, bevorzugt 0 und +25°C.

d) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der X das
Sauerstoffatom und Z die -CH₂-Gruppe darstellt:

30 Kupplung einer Verbindung der allgemeinen Formel

939

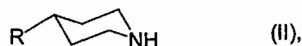
939



in der

A, n, und R^2 bis R^5 wie eingangs erwähnt definiert sind und Nu eine Austrittsgruppe, beispielsweise ein Halogenatom, wie das Chlor- oder Bromatom, eine Alkylsulfonyloxygruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine gegebenenfalls durch Chlor- oder Bromatome, durch Methyl- oder Nitrogruppen mono-, di- oder trisubstituierte Phenylsulfonyloxy- oder Naphthylsulfonyloxygruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine 1H-Imidazol-1-yl-, eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Methylgruppen im Kohlenstoffgerüst substituierte 1H-Pyrazol-1-yl-, 1H-1,2,4-Triazol-1-yl-, 1H-1,2,3-Triazol-1-yl- oder 1H-1,2,3,4-Tetrazol-1-ylgruppe, eine Vinyl-, Propargyl-, p-Nitrophenyl-, 2,4-Dinitrophenyl-, Trichlorphenyl-, Pentachlorphenyl-, Pentafluorphenyl-, Pyranyl- oder Pyridinyl-, Dimethylaminyloxy-, 2(1H)-Oxopyridin-1-yloxy-, 2,5-Dioxopyrrolidin-1-yloxy-, Phthalimidyloxy-, 1H-Benzotriazol-1-yloxy- oder Azidgruppe bedeutet,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

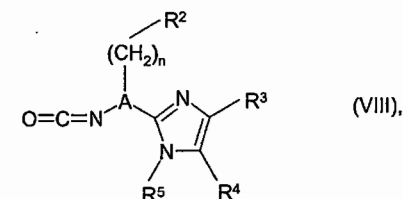
R wie eingangs erwähnt definiert ist.

Die Umsetzung wird unter Schotten-Baumann- oder Einhorn-Bedingungen durchgeführt, das heißt, die Komponenten werden in Gegenwart von wenigstens einem Äquivalent einer Hilfsbase bei Temperaturen zwischen -50°C und $+120^\circ\text{C}$, bevorzugt -10°C und $+30^\circ\text{C}$, und gegebenenfalls in Gegenwart von Lösemitteln zur Reaktion

gebracht. Als Hilfsbasen kommen bevorzugt Alkali- und Erdalkalihydroxide, beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, Alkalicarbonate, z. B. Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Cäsiumcarbonat, Alkaliacetate, z.B. Natrium- oder Kaliumacetat, sowie tertiäre Amine, beispielsweise Pyridin, 2,4,6-Tri-methylpyridin, Chinolin, Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin, N-Ethyl-dicyclohexylamin, 1,4-Diazabicyclo[2,2,2]octan oder 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en, als Lösemittel beispielsweise Dichlormethan, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Acetonitril, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-Methyl-pyrrolidon oder Gemische davon in Betracht; werden als Hilfsbasen Alkali- oder Erdalkalihydroxide, Alkalicarbonate oder -acetate verwendet, kann dem Reaktionsgemisch auch Wasser als Cosolvens zugesetzt werden.

e) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der X das Sauerstoffatom und Z die Gruppe $-\text{NH}-$ darstellt:

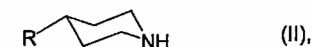
Umsetzung von Isocyanaten der allgemeinen Formel VIII,



in der

R^2 bis R^5 , A und n wie eingangs definiert sind

mit Aminen der allgemeinen Formel II,



in der

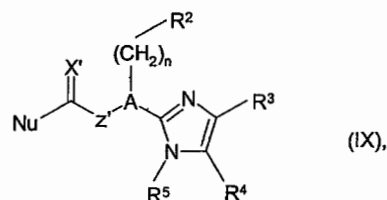
R wie eingangs erwähnt definiert ist, und, falls nötig, anschließende Abspaltung von Schutzgruppen oder Behandlung von Precursor-Funktionen nach den oben beschriebenen Verfahren.

- 5 Die Umsetzung wird bei Temperaturen zwischen 0°C und 150°C, bevorzugt zwischen 20°C und 100°C, und gegebenenfalls in Gegenwart wasserfreier Lösemittel, z.B. von Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-Methyl-2-pyrrolidon oder 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon oder Gemischen davon, durchgeführt.

10

f) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der X eine der Gruppen =N-CN oder =N-SO₂-R⁶ und Z die Gruppe -NR¹- bedeutet, wobei R¹ und R⁶ wie eingangs erwähnt definiert sind:

- 15 Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel

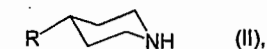


in der A, n und R² bis R⁵ wie eingangs definiert sind, X' eine der Gruppen =N-CN oder =N-SO₂-R⁶, Z' die Gruppe -NR¹-, wobei R¹ und R⁶ wie eingangs erwähnt definiert sind, bedeutet und Nu eine Austrittsgruppe ist, beispielsweise eine Alkoxy-,

- 20 Aryloxy-, Alkylthio-, Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppe mit jeweils bis zu 10 Kohlenstoffatomen, z. B. die Methoxy-, Ethoxy-, Phenoxy-, Methylthio-, Ethylthio-, Methylsulfinyl-, Ethylsulfinyl-, Propylsulfinyl-, Isopropylsulfinyl-, Methylsulfonyl- oder Ethylsulfonylgruppe, das Chlor- oder Bromatom, die SO₂H-, SO₃H- oder OPOCl₂-Gruppe, vorzugsweise jedoch die Phenoxygruppe,

25

mit sekundären Aminen der allgemeinen Formel



in der R wie eingangs definiert ist.

Die Umsetzungen werden in Analogie zu literaturbekannten Verfahren (siehe G. B.

- 5 L. Smith, J. Amer. Chem. Soc. 51, 476 [1929]; B. Rathke, Chem. Ber. 17, 297 [1884]; R. Phillips und H. T. Clarke, J. Amer. Chem. Soc. 45, 1755 [1923]; S. J. Angyal und W. K. Warburton, J. Amer. Chem. Soc. 73, 2492 [1951]; H. Lecher und F. Graf, Chem. Ber. 56, 1326 [1923]; J. Wityak, S. J. Gould, S. J. Hein und D. A. Keszler, J. Org. Chem. 52, 2179 [1987]; T. Teraji, Y. Nakai, G. J. Durant, WO-A-81/00109, Chem. Abstr. 94, 192336z [1981]; C. A. Maryanoff, R. C. Stanzione, J. N. Plampin und J. E. Mills, J. Org. Chem. 51, 1882 - 1884 [1986]; A. E. Miller und J. J. Bischoff, Synthesis 1986, 777; R. A. B. Bannard, A. A. Casselman, W. F. Cockburn und G. M. Brown, Can. J. Chem. 36, 1541 [1958]; Aktieselskabet Grea, Kopenhagen, DE2826452-C2; K. Kim, Y. T. Lin und H. S. Mosher, Tetrah. Letters 29, 3183-3186 [1988]; H. B. Arzeno et al., Synth. Commun. 20, 3433-3437 [1990]; H. Brederick und K. Brederick, Chem. Ber. 94, 2278 [1961]; H. Eilingsfeld, G. Neubauer, M. Seefelder und H. Weidinger, Chem. Ber. 97, 1232 [1964]; P. Pruszyński, Can. J. Chem. 65, 626 [1987]; D. F. Gavin, W. J. Schnabel, E. Kober und M. A. Robinson, J. Org. Chem. 32, 2511 [1967]; N. K. Hart, S. R. Johns, J. A. Lamberton und R. I. Willing, Aust. J. Chem. 23, 1679 [1970]; CIBA Ltd., Belgisches Patent 655403; Chem. Abstr. 64, 17481 [1966]; J. P. Greenstein, J. Org. Chem. 2, 480 [1937]; F. L. Scott und J. Reilly, J. Amer. Chem. Soc. 74, 4562 [1952]; W. R. Roush und A. E. Walts, J. Amer. Chem. Soc. 106, 721 [1984]; M. S. Bernatowicz, Y. Wu und G. R. Matsueda, J. Org. Chem. 57, 2497-2502 [1992]; H. Tsunematsu, T. Imamura und S. Makisumi, J. Biochem. 94, 123-128 [1983]; R. Mohr, A. Buschauer und W. Schunack, Arch. Pharm. 321, 221-227 [1988]; K. Atwal, F. N. Ferrara und S. Z. Ahmed, Tetrah. Lett. 35, 8085-8088 [1994]; P. J. Garratt, C. J. Hobbs und R. Wigglesworth, J. Org. Chem. 54, 1062-1069 [1989]; P. J. Garratt und S. N. Thorn, Tetrahedron 49, 6885-6898 [1993] bei Temperaturen zwischen 0°C und +100°C, bevorzugt +40°C und +80°C, und unter Verwendung inerte Lösemittel, beispielsweise von Dichlormethan, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Acetonitril, Dimethylform-
- 30

amid, 2-Pentanol, Dimethylacetamid, *N*-Methylpyrrolidon oder Gemischen davon und in der Regel in Gegenwart von Hilfsbasen, insbesondere von Alkalicarbonaten, wie Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder von tertiären Aminen, bevorzugt *N*-Ethyl-diisopropylamin oder Triethylamin, durchgeführt.

5

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Carboxy-, Amino- oder Iminogruppen nach literaturbekannten Methoden während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden, insbesondere können die in der Peptidchemie üblichen Schutzgruppen verwendet werden. Diesbezügliche Angaben finden sich beispielsweise in der WO 98/11128.

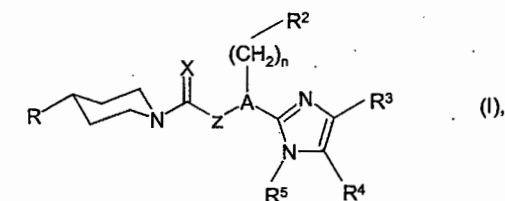
10

Alternativ lassen sich Verbindungen vom Typ (I) auch wie folgt herstellen:

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel

5



in der

- 10 R einen gesättigten, einfach ungesättigten oder, im Fall der 6- und 7-gliedrigen Heterocyclen, auch zweifach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Aza-, Diaza-, Triaza-, Oxaza-, Thiaza-, Thiadiaza- oder S,S-Dioxido-thiadiaza-Heterocyclus,

- 15 wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom verknüpft sind und

ein oder zwei Carbonylgruppen enthalten, die mit mindestens einem Stickstoffatom verknüpft sind,

- 20 an einem der Stickstoffatome durch eine Alkylgruppe substituiert sein können,

an einem oder an zwei Kohlenstoffatomen jeweils durch eine Alkyl-, Phenyl-, Phenylmethyl-, Naphthyl-, Biphenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Furyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Oxazolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl-, 1-Methylpyrazolyl-, Imidazolyl- oder 1-Methylimidazolylgruppe substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

25

91/2

942

und wobei eine Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Benzol-, Pyridin-, Diazin-, 1,3-Oxazol-, Thiophen-, Furan-, Thiazol-, Pyrrol-, *N*-Methyl-pyrrol- oder Chinolin-Ring, mit einem gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine Alkylgruppe substituierten 2(1*H*)-Oxochinolin-Ring oder mit einem Imidazol- oder *N*-Methyl-imidazol-Ring kondensiert sein kann oder auch zwei olefinische Doppelbindungen eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen jeweils mit einem Benzolring kondensiert sein können,

wobei die in R enthaltenen Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Furyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Oxazolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl-, 1-Methylpyrazolyl-, Imidazolyl- oder 1-Methylimidazolylgruppen sowie benzo-, thieno-, pyrido- und diazinokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Alkyl-, Alkoxy-, Nitro-, Alkylthio-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfonylamino-, Phenyl-, Trifluormethyl-, Difluormethyl-, Difluormethoxy-, Alkoxy-carbonyl-, Carboxy-, Dialkylamino-, Hydroxy-, Amino-, Acetyl-amino-, Propionyl-amino-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, (4-Morpholinyl)carbonyl-, (1-Pyrrolidinyl)carbonyl-, (1-Piperidinyl)carbonyl-, (Hexahydro-1-azepinyl)carbonyl-, (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl-, Methylendioxy-, Aminocarbonylamino-, Alkanoyl-, Cyan-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

X ein Sauerstoffatom oder, sofern Z die Gruppe -NR¹- bedeutet, auch eine der Gruppen =N-CN oder =N-SO₂-R⁶, worin

R⁶ einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls durch ein Halogenatom, eine Methyl- oder eine Methoxygruppe substituierten Phenylrest darstellt,

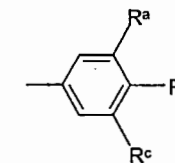
Z eine der Gruppen -CH₂-, in der die Wasserstoffatome unabhängig voneinander durch ein Fluoratom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein können, oder -NR¹-, in der

R¹ das Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe, die im Alkylteil mit Ausnahme der Position 1 durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkyl-amino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, oder eine Phenylalkylgruppe, die im Phenylteil durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Difluormethyl-, Cyclopropyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Cyan-, Nitro-, Amino-, C₁₋₃-Alkyl-amino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkylgruppe mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, darstellt,

A ein durch ein Wasserstoffatom oder durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiertes Kohlenstoffatom

n die Zahl 1 oder 2,

R² die Gruppe



in der

eine der Gruppen R^a, R^b und R^c das Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe, eine Hydroxy-, Alkoxy-, Trifluormethyl-, Difluormethyl-, Trifluormethoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Amino-, Acetyl-amino-, Dialkylaminoalkyl-, Dialkylaminoalkoxy-, Nitro-,

Methylsulfonyloxy-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Alkanoyl-, Cyan-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppe,

- 5 eine zweite der Gruppen R^a, R^b und R^c das Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodat, eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe, eine Hydroxy-, Alkoxy-, Trifluormethyl-, Difluormethyl-, Trifluormethoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Amino-, Acetyl-amino-, Alkanoyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonylgruppe und
- 10 die dritte der Gruppen R^a, R^b und R^c das Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodat, eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe, eine Hydroxy-, Alkoxy-, Trifluormethyl-, Difluormethyl-, Difluormethoxy-, oder Trifluormethoxygruppe darstellen, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,
- 15 R³ und R⁴, die gleich oder verschieden sein können, jeweils das Wasserstoffatom, eine C₁₋₄-Alkyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkyl oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkylgruppe,
- eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, die jeweils durch R^d mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R^d ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodat, eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Difluormethyl-, Cyclopropyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Cyan-, Nitro-, Amino-, C₁₋₃-Alkyl-amino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-,
- 25 Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkylgruppe oder eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-carbonylgruppe, in der
- ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und
- 30 jeweils die Methylengruppe in Position 4 eines 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminoteils durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulf-

nyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)- oder -N(C₁₋₃-Alkyl-carbonyl)-gruppe ersetzt sein kann, darstellt,

- eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Amino-, C₁₋₃-Alkyl-amino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte mono-cyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe, wobei
- 10 die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome enthält und gegebenenfalls zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodat, eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkyl-amino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-gruppe substituiert sein kann und
- 15 die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder
- 20 eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder
- 25 eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome enthält,
- 30

oder R³ und R⁴ zusammen eine 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe, in der

eine, zwei oder drei Methingruppen jeweils durch ein Stickstoffatom ersetzt sein können,

ein Wasserstoffatom durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodat, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Difluormethyl-, Cyclopropyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Cyan-, Nitro-, Amino-, C₁₋₃-Alkyl-amino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₂₋₃-alkyl-aminocarbonyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkylgruppe oder durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylen-imino-carbonylgruppe, in der

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

jeweils die Methylengruppe in Position 4 eines 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminoteils durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)- oder -N(C₁₋₃-Alkyl-carbonyl)-gruppe ersetzt sein kann,

und gegebenenfalls zusätzlich ein zweites Wasserstoffatom durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodat, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Difluormethyl-, Cyclopropyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Difluormethoxy- oder Trifluormethoxygruppe ersetzt sein kann, und

R⁵ die Gruppe -(CH₂)_m-R⁶, in der

m die Zahl 0 und

R⁶ ein Wasserstoffatom,

eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, die jeweils durch R^f mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R^f ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodat, eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Difluormethyl-, Cyclopropyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Cyan-, Nitro-, Amino-, C₁₋₃-Alkyl-amino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkylgruppe darstellt, oder

eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Pyridinyl-, Pyrazinyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Pyrrol-, Furyl-, Thienyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Thiazolyl- oder Isothiazolylgruppe, in denen ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Acetylgruppe ersetzt sein kann, oder

eine C₃₋₇-Cycloalkylgruppe, wobei

ein Wasserstoffatom der C₃₋₇-Cycloalkylgruppe durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkyl-amino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkylgruppe ersetzt sein kann oder/und

die Methylengruppe in Position 3 der Cyclopentylgruppe und die Methylengruppe in Position 4 der Cyclohexyl- und Cycloheptylgruppe jeweils durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)- oder -N(C₁₋₃-Alkyl-carbonyl)-gruppe ersetzt sein kann,

oder m eine der Zahlen 1 bis 5 und

R^e ein Wasserstoffatom, eine Aminomethylen-, C₁₋₃-Alkylaminomethylen-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminomethylen-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl- oder C₃₋₇-Cycloalkylgruppe, wobei

945

945

ein Wasserstoffatom der C₃₋₇-Cycloalkylgruppe durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkyl-amino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkylgruppe ersetzt sein kann oder/und

die Methylengruppe in Position 3 der Cyclopentylgruppe und die Methylengruppe in Position 4 der Cyclohexyl- und Cycloheptylgruppe jeweils durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)- oder -N(C₁₋₃-Alkyl-carbonyl)-gruppe ersetzt sein kann,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)- oder -N(C₁₋₃-Alkyl-carbonyl)-gruppe ersetzt sein kann,

eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, die jeweils unabhängig voneinander durch R⁹ mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R⁹ ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Difluormethyl-, Cyclopropyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Cyan-, Nitro-, Amino-, C₁₋₃-Alkyl-amino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkylgruppe darstellt,

oder eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Amino-, C₁₋₃-Alkyl-amino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Amino-C₁₋₃-

alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte monocyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe, wobei

die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und gegebenenfalls zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-Gruppe substituiert sein kann und

die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome enthält,

darstellen, wobei die vorstehend genannten Alkylgruppen oder die in den vorstehend genannten Resten enthaltenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben wurde, 1 bis 5 Kohlenstoffatome enthalten und verzweigt oder unverzweigt sein können,

940

945

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

R einen gesättigten oder einfach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Aza-, Diaza-, Oxaza- oder Thiaza-Heterocyclus,

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Stickstoffatom verknüpft sind und

eine mit einem oder zwei Stickstoffatomen des Heterocyclus verknüpfte Carbo-
nylgruppe enthalten,

an einem der Stickstoffatome durch eine Alkylgruppe substituiert sein können,

an einem der Kohlenstoffatome durch eine Alkyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Furyl-,
Thienyl- oder Pyrrolylgruppe substituiert sein können,

und wobei eine Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten
Heterocyclen mit einem Benzol-, Pyridin- oder Thiophen-Ring kondensiert sein
kann,

wobei die in R enthaltenen Phenyl-, Pyridinyl-, Furyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-
gruppen sowie die benzo-, thieno- und pyridokondensierten Heterocyclen im
Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch
Alkyl-, Alkoxy-, Nitro-, Alkylthio-, Trifluormethyl-, Difluormethyl-, Alkoxycarbo-
nyl-, Carboxy-, Dialkylamino-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Aminocarbo-
nyl-, Alkylaminocarbonyl-, Alkanoyl-, Cyan- oder Trifluormethoxygruppen
mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder
verschieden sein können,

X ein Sauerstoffatom oder, sofern Z die Gruppe $-NR^1$ - bedeutet, auch die Gruppe
 $=N-CN$,

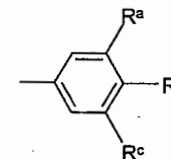
Z eine der Gruppen $-CH_2-$ oder $-NR^1$ -, in der

R^1 das Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe darstellt,

A ein durch ein Wasserstoffatom oder durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituiertes
Kohlenstoffatom

n die Zahl 1 oder 2,

R^2 die Gruppe



in der

eine der Gruppen R^a , R^b und R^c das Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder
Iodatom, eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe, eine Hydroxy-, Alkoxy-,
Trifluormethyl-, Difluormethyl-, Trifluormethoxy-, Amino-, Acetylamino-, Dialkyl-
aminoalkyl-, Dialkylaminoalkoxy-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkyl-
aminocarbonyl-, Alkanoyl-, Cyan- oder Trifluormethylsulfonylgruppe,

eine zweite der Gruppen R^a , R^b und R^c das Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom-
oder Iodatom, eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe, eine Alkoxy-, Tri-
fluormethyl-, Amino-, Acetylamino- oder Alkanoylgruppe und

947

947

die dritte der Gruppen R^a , R^b und R^c das Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom oder eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe darstellen, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

5 R^3 das Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe,

R^4 das Wasserstoffatom, eine C_{1-4} -Alkyl-, Amino- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkyl-amino- C_{1-3} -alkyl- oder Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkylgruppe,

10 eine Phenylgruppe, die durch R^d mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R^d ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine C_{1-3} -Alkyl-, Trifluormethyl-, Difluormethyl-, Cyclopropyl-, Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C_{1-3} -Alkyl-amino-, Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkyl-amino-carbonyl-, Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-aminocarbonyl-, Amino- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkyl-amino- C_{1-3} -alkyl- oder Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkylgruppe darstellt, oder

eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Pyridinyl-, Pyrazinyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Pyrrolyl-, Furyl-, Thienyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Thiazolyl- oder Isothiazolylgruppe, in denen ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch eine C_{1-3} -Alkyl- oder Acetylgruppe ersetzt sein kann,

oder R^3 und R^4 zusammen eine 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe, in der

25

ein Wasserstoffatom durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Trifluormethyl-, Difluormethyl-, Cyclopropyl-, Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Amino-, C_{1-3} -Alkyl-amino-, Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkyl-aminocarbonyl-, Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-aminocarbonyl-, Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino- C_{2-3} -alkyl-aminocarbonyl-, Amino- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkyl-amino- C_{1-3} -alkyl-, Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkylgruppe oder durch eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-carbonylgruppe, in der

30

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

5 jeweils die Methylengruppe in Position 4 eines 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminoteils durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine -NH-, -N(C_{1-3} -Alkyl)- oder -N(C_{1-3} -Alkyl-carbonyl)- Gruppe ersetzt sein kann,

und gegebenenfalls zusätzlich ein zweites Wasserstoffatom durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine C_{1-3} -Alkyl- oder Trifluormethylgruppe ersetzt sein kann, und

10 R^5 die Gruppe $-(CH_2)_m-R^e$, in der

15 m die Zahl 0 und

R^e ein Wasserstoffatom oder eine C_{5-6} -Cycloalkylgruppe, wobei

20 die Methylengruppe in Position 3 der Cyclopentylgruppe und die Methylengruppe in Position 4 der Cyclohexylgruppe jeweils durch eine -NH-, -N(C_{1-3} -Alkyl)- oder -N(C_{1-3} -Alkyl-carbonyl)-gruppe ersetzt sein kann,

oder m eine der Zahlen 1 bis 5 und

25 R^e ein Wasserstoffatom, eine Aminomethylen-, C_{1-3} -Alkylaminomethylen-, Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-aminomethylen-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkyl-aminocarbonyl-, Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-aminocarbonyl- oder C_{5-6} -Cycloalkylgruppe, wobei

30 die Methylengruppe in Position 3 der Cyclopentylgruppe und die Methylengruppe in Position 4 der Cyclohexylgruppe jeweils durch eine -NH-, -N(C_{1-3} -Alkyl)- oder -N(C_{1-3} -Alkyl-carbonyl)-gruppe ersetzt sein kann,

276

eine 5- bis 6-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei

die Methylengruppe in Position 4 einer 6-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)- oder -N(C₁₋₃-Alkyl-carbonyl)-gruppe ersetzt sein kann,

eine Phenylgruppe, die durch R⁹ mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R⁹ ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodat, eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluomethyl-, Difluormethyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkyl-amino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkylgruppe darstellt,

oder eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Pyridinyl-, Pyrazinyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Pyrrol-, Furyl-, Thienyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Thiazolyl- oder Isothiazolylgruppe, in denen ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Acetylgruppe ersetzt sein kann, darstellen,

bedeuten, wobei die vorstehend genannten Alkylgruppen oder die in den vorstehend genannten Resten enthaltenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben wurde, 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten und verzweigt oder unverzweigt sein können,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 2, in denen

R einen einfach ungesättigten, über ein Stickstoffatom verknüpften 5- bis 7-gliedrigen Diaza-Heterocyclen,

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen eine mit beiden Stickstoffatomen des Heterocyclen verknüpfte Carbonylgruppe enthalten,

an einem der Stickstoffatome und einem der gesättigten Kohlenstoffatome unabhängig voneinander jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein können,

und wobei die Doppelbindung der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodat, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Trifluomethyl-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Amino-, Acetylamin-, Hydroxy-, Aminocarbonyl- oder Alkanoylgruppe substituierten Benzolring kondensiert ist,

X ein Sauerstoffatom,

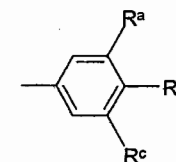
Z die Gruppe -NR¹-, in der

R¹ das Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe darstellt,

A ein durch ein Wasserstoffatom oder durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiertes Kohlenstoffatom,

n die Zahl 1,

R² die Gruppe



in der

949

679

eine der Gruppen R^a , R^b und R^c das Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine C_{1-3} -Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Alkoxy- oder Aminogruppe,

eine zweite der Gruppen R^a , R^b und R^c das Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine C_{1-3} -Alkyl- oder Trifluormethylgruppe und

die dritte der Gruppen R^a , R^b und R^c das Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom darstellen, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R^3 das Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe,

R^4 eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino-, Carboxy- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonylgruppe substituierte Phenylgruppe,

oder R^3 und R^4 zusammen eine 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe, in der

ein Wasserstoffatom durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino-carbonyl- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino- C_{2-3} -alkyl-aminocarbonylgruppe oder durch eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-carbonylgruppe, wobei

die Methylengruppe in Position 4 des 6-gliedrigen Cycloalkyleniminoteils durch eine -NH-, -N(C_{1-3} -Alkyl)- oder -N(C_{1-3} -Alkyl-carbonyl)- Gruppe ersetzt sein kann,

und gegebenenfalls zusätzlich ein zweites Wasserstoffatom durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom oder durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe ersetzt sein kann, und

R^5 die Gruppe $-(CH_2)_m-R^6$, in der

m die Zahl 0 und

R^6 ein Wasserstoffatom,

oder m eine der Zahlen 1 bis 3 und

R^6 ein Wasserstoffatom, eine Aminomethylen-, C_{1-3} -Alkylaminomethylen- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminomethylengruppe darstellen,

bedeuten, wobei die vorstehend genannten Alkylgruppen oder die in den vorstehend genannten Resten enthaltenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben wurde, verzweigt oder unverzweigt sein können,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

R, X, Z, A, n, R^2 , und R^5 wie in Anspruch 1 erwähnt definiert sind und

R^3 das Wasserstoffatom oder eine C_{1-4} -Alkylgruppe und

R^4 das Wasserstoffatom, eine C_{1-4} -Alkyl-, Amino- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkyl-amino- C_{1-3} -alkyl- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkylgruppe,

eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, die jeweils unabhängig voneinander durch R^d mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R^d ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine C_{1-3} -Alkyl-, Trifluormethyl-, Difluormethyl-, Cyclopropyl-, Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Difluormethoxy-,

95p

95p

Trifluormethoxy-, Cyan-, Nitro-, Amino-, C₁₋₃-Alkyl-amino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkylgruppe darstellt, oder

5 eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Amino-, C₁₋₃-Alkyl-amino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte monocyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe, wobei

die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und

15 die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

20 eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

25 eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome enthält,

30

bedeuten, deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

5. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 2, in denen

5 R, X, Z, A, n, R², und R⁵ wie in Anspruch 2 erwähnt definiert sind und

R³ das Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe und

10 R⁴ eine Phenylgruppe, die durch R^d mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R^d ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Difluormethyl-, Cyclopropyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkyl-amino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-carbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkylgruppe darstellt, oder

15

eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Pyridinyl-, Pyrazinyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Pyrrol-, Furyl-, Thienyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Thiazolyl- oder Isothiazolylgruppe, in denen ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Acetylgruppe ersetzt sein kann, bedeuten,

20

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

25

6. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 3, in denen

R, X, Z, A, n, R², und R⁵ wie in Anspruch 3 erwähnt definiert sind und

30 R³ das Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe und

951

951

R⁴ eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte Phenylgruppe bedeuten,

5

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

10

7. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

R, X, Z, A, n, R², und R⁵ wie in Anspruch 1 erwähnt definiert sind und

R³ und R⁴ zusammen eine 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe, in der

15

eine, zwei oder drei Methingruppen jeweils durch ein Stickstoffatom ersetzt sein können,

20

ein Wasserstoffatom durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Difluormethyl-, Cyclopropyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Cyan-, Nitro-, Amino-, C₁₋₃-Alkyl-amino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₂₋₃-alkyl-aminocarbonyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkylgruppe oder durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-carbonylgruppe, in der

25

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

30

jeweils die Methylengruppe in Position 4 eines 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminoteils durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfin-

yl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)- oder -N(C₁₋₃-Alkyl-carbonyl)- Gruppe ersetzt sein kann,

5

und gegebenenfalls zusätzlich ein zweites Wasserstoffatom durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Difluormethyl-, Cyclopropyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Difluormethoxy- oder Trifluormethoxygruppe ersetzt sein kann,

10

bedeuten, deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

8. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 2, in denen

R, X, Z, A, n, R², und R⁵ wie in Anspruch 2 erwähnt definiert sind und

15

R³ und R⁴ zusammen eine 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe, in der

20

ein Wasserstoffatom durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Difluormethyl-, Cyclopropyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkyl-amino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₂₋₃-alkyl-aminocarbonylgruppe oder durch eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-carbonylgruppe, in der

25

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

30

jeweils die Methylengruppe in Position 4 eines 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminoteils durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)- oder -N(C₁₋₃-Alkyl-carbonyl)- gruppe ersetzt sein kann,

452

452

und gegebenenfalls zusätzlich ein zweites Wasserstoffatom durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodat, durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Trifluormethylgruppe ersetzt sein kann, bedeuten,

- 5 deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

9. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 3, in denen

- 10 R, X, Z, A, n, R², und R⁵ wie in Anspruch 3 erwähnt definiert sind und

R³ und R⁴ zusammen eine 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe, in der

- 15 ein Wasserstoffatom durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodat, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₂₋₃-alkyl-aminocarbonylgruppe oder durch eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-carbonylgruppe, wobei

- 20 die Methylengruppe in Position 4 des 6-gliedrigen Cycloalkyleniminoteils durch eine -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)- oder -N(C₁₋₃-Alkyl-carbonyl)- gruppe ersetzt sein kann,

- 25 und gegebenenfalls zusätzlich ein zweites Wasserstoffatom durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodat oder durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein kann,

bedeuten, deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

- 30 10. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

- (1) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
{(R)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[1-(3-dimethylamino-propyl)-1H-
benzimidazol-2-yl]-ethyl}-amid,

- 5 (2) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
{(R)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[1-(2-dimethylamino-ethyl)-1H-
benzimidazol-2-yl]-ethyl}-amid,

- 10 (3) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
[(R)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-(1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-ethyl]-
amid,

- (4) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
[(R)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-(1H-benzimidazol-2-yl)-ethyl]-amid,

- 15 (5) 2-((R)-2-(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[[4-(2-oxo-1,4-dihydro-3H-chinazolin-
3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-ethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure-
methylester,

- 20 (6) 2-((R)-2-(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-
benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-ethyl)-1H-benzimidazol-5-
carbonsäuremethylester,

- 25 (7) 2-((R)-2-(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-
benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-ethyl)-1H-benzimidazol-5-
carbonsäure,

- (8) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
{(R)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[6-(4-methyl-piperazin-1-carbonyl)-1H-
benzimidazol-2-yl]-ethyl}-amid,

953

- (9) 2-((R)-2-(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-ethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure-(3-dimethylamino-propyl)-amid,
- 5 (10) 2-((R)-2-(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-ethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure-(2-dimethylamino-ethyl)-amid,
- 10 (11) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-((R)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[1-(3-dimethylamino-propyl)-5-phenyl-1H-imidazol-2-yl]-ethyl)-amid,
- 15 (12) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[[R)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-(1-butyl-1H-benzimidazol-2-yl)-ethyl]-amid,
- 20 (13) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-((R)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[1-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-ethyl)-amid,
- (14) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[[R)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-(1-pyridin-3-ylmethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-ethyl]-amid,
- 25 (15) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[[R)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-(1-benzyl-1H-benzimidazol-2-yl)-ethyl]-amid,
- 30 (16) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-((R)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[1-(1-methyl-piperidin-4-ylmethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-ethyl)-amid,

- (17) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-((R)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[1-(4-dimethylamino-butyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-ethyl)-amid,
- 5 (18) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-((R)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[1-(1-methyl-piperidin-4-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-ethyl)-amid,
- 10 (19) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[[R)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-(1-cyclohexyl-1H-benzimidazol-2-yl)-ethyl]-amid,
- 15 (20) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[[R)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-(1-cyclopentyl-1H-benzimidazol-2-yl)-ethyl]-amid,
- 20 (21) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-((R)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[1-(5-dimethylamino-pentyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-ethyl)-amid,
- (22) 4-[2-((R)-2-(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-ethyl)-benzimidazol-1-yl]-buttersäure-methylester,
- 25 (23) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-((R)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[6-chlor-1-(3-dimethylamino-propyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-ethyl)-amid,
- 30 (24) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-((R)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[1-(3-dimethylamino-propyl)-6-fluor-1H-benzimidazol-2-yl]-ethyl)-amid,

954

954

- (25) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
 {(R)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[1-(3-dimethylamino-propyl)-5-fluor-1H-
 benzimidazol-2-yl]-ethyl}-amid,
- 5 (26) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
 {(R)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[5,6-dichlor-1-(3-dimethylamino-propyl)-
 1H-benzimidazol-2-yl]-ethyl}-amid,
- 10 (27) 2-((R)-2-(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-
 benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-ethyl)-1-(3-pyrrolidin-1-yl-
 propyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure-methylester,
- 15 (28) 2-(2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-
 1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-ethyl)-1-(3-pyrrolidin-1-yl-
 propyl)-1H-benzimidazole-5-carbonsäure,
- 20 (29) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
 {(R)-2-(3,5-dibrom-4-hydroxy-phenyl)-1-[1-(1-methyl-piperidin-4-ylmethyl)-1H-
 benzimidazol-2-yl]-ethyl}-amid,
- (30) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
 {(R)-2-(3,5-dibrom-4-hydroxy-phenyl)-1-[1-(1-methyl-piperidin-4-yl)-1H-
 benzimidazol-2-yl]-ethyl}-amid,
- 25 (31) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
 {(R)-2-(3,5-dibrom-4-hydroxy-phenyl)-1-[1-(3-dimethylamino-propyl)-1H-
 benzimidazol-2-yl]-ethyl}-amid,
- 30 (32) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
 {(R)-2-(3,5-dibrom-4-hydroxy-phenyl)-1-[1-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-1H-
 benzimidazol-2-yl]-ethyl}-amid,

- (33) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
 [1-[6-chlor-1-(3-dimethylamino-propyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-2-(3,4-dibrom-
 phenyl)-ethyl]-amid,
- 5 (34) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
 {2-(3,4-dibrom-phenyl)-1-[5,6-dichlor-1-(3-dimethylamino-propyl)-1H-
 benzimidazol-2-yl]-ethyl}-amid,
- 10 (35) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
 [1-[7-chlor-1-(3-dimethylamino-propyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-2-(3,4-dibrom-
 phenyl)-ethyl]-amid,
- 15 (36) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
 {2-(3,4-dibrom-phenyl)-1-[1-(3-dimethylamino-propyl)-6-fluor-1H-benzimidazol-
 2-yl]-ethyl}-amid,
- 20 (37) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
 {2-(3,4-dibrom-phenyl)-1-[1-(1-methyl-piperidin-4-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-
 ethyl}-amid,
- (38) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
 {2-(3,4-dibrom-phenyl)-1-[1-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-
 ethyl}-amid,
- 25 (39) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
 {2-(3,4-dibrom-phenyl)-1-[1-(1-methyl-piperidin-4-ylmethyl)-1H-benzimidazol-2-
 yl]-ethyl}-amid,
- 30 (40) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
 [2-(3,4-dibrom-phenyl)-1-(1-pyridin-3-ylmethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-ethyl]-
 amid,

955

955

- (41) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
{2-(3,4-dibrom-phenyl)-1-[1-(3-dimethylamino-propyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-
ethyl}-amid,
- 5 (42) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
{2-(3,4-dibrom-phenyl)-1-[1-(4-dimethylamino-butyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-
ethyl}-amid,
- 10 (43) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
{2-(3,4-diethyl-phenyl)-1-[1-(3-dimethylamino-propyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-
ethyl}-amid,
- 15 (44) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
{2-(3,4-diethyl-phenyl)-1-[1-(4-dimethylamino-butyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-
ethyl}-amid,
- 20 (45) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
{2-(3,4-diethyl-phenyl)-1-[1-(1-methyl-piperidin-4-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-
ethyl}-amid,
- (46) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
{2-(3,4-diethyl-phenyl)-1-[1-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-
ethyl}-amid,
- 25 (47) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
{2-(3,4-diethyl-phenyl)-1-[1-(1-methyl-piperidin-4-ylmethyl)-1H-benzimidazol-2-
yl]-ethyl}-amid,
- 30 (48) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
{2-(3,4-diethyl-phenyl)-1-(1-pyridin-3-ylmethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-ethyl}-
amid,

- (49) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
{2-(3,5-bis-trifluormethyl-phenyl)-1-[1-(1-methyl-piperidin-4-yl)-1H-
benzimidazol-2-yl]-ethyl}-amid,
- 5 (50) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
{2-(3,5-bis-trifluormethyl-phenyl)-1-[1-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-1H-
benzimidazol-2-yl]-ethyl}-amid,
- 10 (51) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
{2-(3,5-bis-trifluormethyl-phenyl)-1-[1-(1-methyl-piperidin-4-ylmethyl)-1H-
benzimidazol-2-yl]-ethyl}-amid,
- 15 (52) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
{2-(3,5-bis-trifluormethyl-phenyl)-1-[1-(3-dimethylamino-propyl)-1H-
benzimidazol-2-yl]-ethyl}-amid,
- 20 (53) 2-(2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-
1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-ethyl)-1-(3-pyrrolidin-1-yl-
propyl)-1H-benzimidazole-5-carbonsäure-methylester,
- (54) 2-(2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-
1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-ethyl)-1-(3-pyrrolidin-1-yl-
propyl)-1H-benzimidazole-5-carbonsäure,
- 25 (55) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
{2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-[1-(1-methyl-piperidin-4-yl)-1H-
benzimidazol-2-yl]-ethyl}-amid,
- 30 (56) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
{2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-[1-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-1H-
benzimidazol-2-yl]-ethyl}-amid,

956

956

- (57) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
{2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-[1-(1-methyl-piperidin-4-
ylmethyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-ethyl}-amid,
- 5 (58) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
[2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-(1-pyridin-3-ylmethyl-1*H*-
benzimidazol-2-yl)-ethyl]-amid,
- 10 (59) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
{2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-[1-(3-dimethylamino-propyl)-1*H*-
benzimidazol-2-yl]-ethyl}-amid,
- 15 (60) 3-{1-[4-(3,4-Diethyl-phenyl)-3-[1-(3-dimethylamino-propyl)-1*H*-benzimidazol-2-
yl]-butyryl]-piperidin-4-yl}-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on,
- (61) 3-{1-[4-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-3-[1-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-
1*H*-benzimidazol-2-yl]-butyryl]-piperidin-4-yl}-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-
benzodiazepin-2-on,
- 20 (62) 3-{1-[4-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-3-[1-(3-imidazol-1-yl-propyl)-
1*H*-benzimidazol-2-yl]-butyryl]-piperidin-4-yl}-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-
benzodiazepin-2-on,
- 25 (63) 3-{1-[4-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-3-[5-(3-dimethylamino-
propyl)-1-ethyl-1*H*-benzimidazol-2-yl]-butyryl]-piperidin-4-yl}-1,3,4,5-
tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on,
- (64) 3-{1-[4-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-3-[1-(3-diethylamino-propyl)-
1*H*-benzimidazol-2-yl]-butyryl]-piperidin-4-yl}-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-
30 benzodiazepin-2-on,

- (65) 3-{1-[4-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-3-[1-(4-hydroxy-butyl)-1*H*-
benzimidazol-2-yl]-butyryl]-piperidin-4-yl}-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-
benzodiazepin-2-on,
- 5 (66) 3-{1-[4-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-3-[1-(1-methyl-piperidin-3-
ylmethyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-butyryl]-piperidin-4-yl}-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-
benzodiazepin-2-on,
- 10 (67) 3-[1-[4-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-3-[2-(4-methyl-piperazin-1-
yl)-ethyl]-1*H*-benzimidazol-2-yl]-butyryl]-piperidin-4-yl]-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-
benzodiazepin-2-on,
- 15 (68) 3-{1-[4-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-3-(1-pyridin-4-ylmethyl-1*H*-
benzimidazol-2-yl)-butyryl]-piperidin-4-yl}-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-
benzodiazepin-2-on,
- (69) 3-{1-[4-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-3-(1-piperidin-4-ylmethyl-1*H*-
benzimidazol-2-yl)-butyryl]-piperidin-4-yl}-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-
benzodiazepin-2-on,
- 20 (70) 3-{1-[4-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-3-[1-(3-dimethylamino-2,2-
dimethyl-propyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-butyryl]-piperidin-4-yl}-1,3,4,5-
tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on,
- 25 (71) 3-{1-[4-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-3-[7-(3-dimethylamino-
propoxy)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-butyryl]-piperidin-4-yl}-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-
benzodiazepin-2-on,
- (72) 3-{1-[4-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-3-(1-piperidin-4-ylmethyl-1*H*-
imidazo[4,5-*c*]pyridin-2-yl)-butyryl]-piperidin-4-yl}-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-
30 benzodiazepin-2-on,

957

957

(73) 3-(1-[4-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-3-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-butyryl)-piperidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on,

5 (74) 3-[1-[4-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-3-(1-methyl-6-pyrrolidin-1-ylmethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-butyryl]-piperidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on,

deren Stereoisomere und Salze.

10

11. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 10 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

12. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 10 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 11 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

13. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 11 zur Herstellung eines Arzneimittels zur akuten und prophylaktischen Behandlung von Kopfschmerzen, insbesondere Migräne- bzw. Cluster-Kopfschmerz.

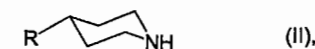
14. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischen Weg eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 11 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

15. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß man

30

a) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der X das Sauerstoffatom und Z die $-NR^1$ -Gruppe bedeuten und A, n, R, R^1 , R^2 , R^3 und R^4 und A wie in den Ansprüchen 1 bis 10 erwähnt definiert sind,

ein Amin der allgemeinen Formel II



5 in der

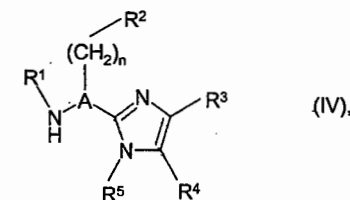
R wie wie in den Ansprüchen 1 bis 10 erwähnt definiert ist, mit einem Kohlensäurederivat der allgemeinen Formel III



in der

10 X¹ eine nucleofuge Gruppe bedeutet,

und mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IV



15 in der

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , A und n wie wie in den Ansprüchen 1 bis 10 erwähnt definiert sind, umgesetzt

und, falls nötig, anschließend Schutzgruppen abspaltet oder Precursor-Funktionen umwandelt, oder

20

b) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A, X, Z, n, R, R² und R⁵ wie in den Ansprüchen 1 bis 10 erwähnt definiert sind und R³ und R⁴ zusammen eine 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe bedeuten, in der

5 eine, zwei oder drei Methingruppen jeweils durch ein Stickstoffatom ersetzt sein können,

10 ein Wasserstoffatom durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Difluormethyl-, Cyclopropyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Cyan-, Nitro-, Amino-, C₁₋₃-Alkyl-amino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₂₋₃-alkyl-aminocarbonyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkylgruppe oder durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylen-imino-carbonylgruppe, in der

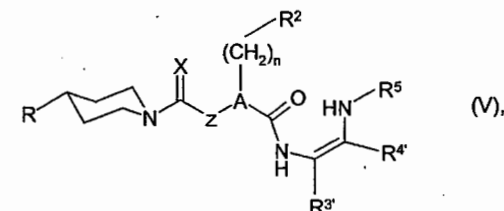
15 ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

20 jeweils die Methylengruppe in Position 4 eines 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminoteils durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)- oder -N(C₁₋₃-Alkyl-carbonyl)- Gruppe ersetzt sein kann,

25 und gegebenenfalls zusätzlich ein zweites Wasserstoffatom durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Difluormethyl-, Cyclopropyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Difluormethoxy- oder Trifluormethoxygruppe ersetzt sein kann,

30 ein Amid der allgemeinen Formel

959



in der R, X, Z, A, n, R² und R⁵ wie in den Ansprüchen 1 bis 10 erwähnt definiert sind, R³ und R⁴ zusammen eine 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe bedeuten, in der

5 eine, zwei oder drei Methingruppen jeweils durch ein Stickstoffatom ersetzt sein können,

10 ein Wasserstoffatom durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Difluormethyl-, Cyclopropyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Cyan-, Nitro-, Amino-, C₁₋₃-Alkyl-amino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₂₋₃-alkyl-aminocarbonyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkylgruppe oder durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylen-iminocarbonylgruppe, in der

15 ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

20 jeweils die Methylengruppe in Position 4 eines 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminoteils durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)- oder -N(C₁₋₃-Alkyl-carbonyl)- Gruppe ersetzt sein kann,

25

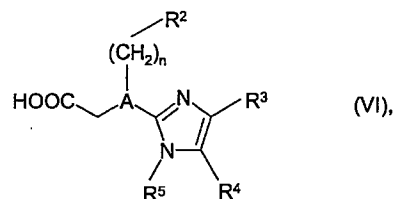
959

und gegebenenfalls zusätzlich ein zweites Wasserstoffatom durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodat, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Difluormethyl-, Cyclopropyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Difluormethoxy- oder Trifluormethoxygruppe ersetzt sein kann, zum Ringschluß kondensiert oder

5

c) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R, A, n sowie R² bis R⁵ wie in den Ansprüchen 1 bis 10 erwähnt definiert sind und X das Sauerstoffatom und Z die -CH₂-Gruppe darstellt:

10 eine Carbonsäure der allgemeinen Formel

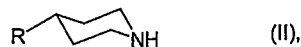


in der

R² bis R⁵, A und n wie in den Ansprüchen 1 bis 10 erwähnt definiert sind,

15

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



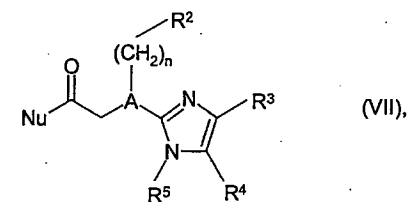
in der

20 R wie in den Ansprüchen 1 bis 10 erwähnt definiert ist, kuppelt oder

d) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der in der R, A, n sowie R² bis R⁵ wie in den Ansprüchen 1 bis 10 erwähnt definiert sind und X das Sauerstoffatom und Z die -CH₂-Gruppe darstellt:

25

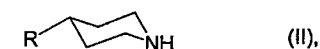
eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

5 A, n, und R² bis R⁵ wie in den Ansprüchen 1 bis 10 erwähnt definiert sind und Nu eine Austrittsgruppe bedeutet,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



10

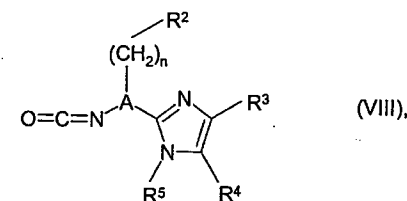
in der

R wie in den Ansprüchen 1 bis 10 erwähnt definiert ist kuppelt oder

e) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der in der R, A, n sowie R² bis R⁵ wie in den Ansprüchen 1 bis 10 erwähnt definiert sind und X das Sauerstoffatom und Z die Gruppe -NH- darstellt:

15

ein Isocyanat der allgemeinen Formel VIII



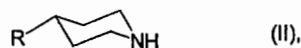
20 in der

960

960

R² bis R⁵, A und n wie in den Ansprüchen 1 bis 10 definiert sind und bedeutet,

mit Aminen der allgemeinen Formel II



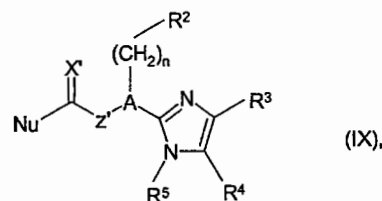
5

in der

R wie in den Ansprüchen 1 bis 10 erwähnt definiert ist, umgesetzt und, falls nötig, anschließend Schutzgruppen abspaltet oder Precursor-Funktionen umwandelt oder

- 10 f) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der in der R, A, n sowie R² bis R⁵ wie in den Ansprüchen 1 bis 10 erwähnt definiert sind und X eine der Gruppen =N-CN oder =N-SO₂-R⁶ und Z die Gruppe -NR¹- bedeutet, wobei R¹ und R⁶ wie in den Ansprüchen 1 bis 10 erwähnt definiert sind:

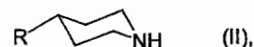
- 15 eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der A, n und R² bis R⁵ wie in den Ansprüchen 1 bis 10 definiert sind, X eine der Gruppen =N-CN oder =N-SO₂-R⁶, Z die Gruppe -NR¹-, wobei R¹ und R⁶ wie in den Ansprüchen 1 bis 10 erwähnt definiert sind, bedeutet und Nu eine Austrittsgruppe ist,

20

mit sekundären Aminen der allgemeinen Formel



- 25 in der R wie in den Ansprüchen 1 bis 10 definiert ist, umgesetzt und

gegebenenfalls vorhandene Schutzgruppen von reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Carboxy-, Amino- oder Iminogruppen abspaltet und / oder

- 5 eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere auftrennt und / oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure oder Base überführt.

10

16. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 11 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von nicht-insulinabhängigem Diabetes-mellitus (NIDDM).

15

17. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 11 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen, von Morphintoleranz, von Erkrankungen der Haut, insbesondere von thermischen und strahlungsbedingten Schäden inclusive Sonnenbrand, von entzündlichen Erkrankungen wie insbesondere entzündlicher Gelenkerkrankungen wie Arthritis, von entzündlichen Lungenerkrankungen, von allergischer Rhinitis, von Asthma, von Erkrankungen, die mit einer überschießenden Gefäßerweiterung und dadurch bedingter verringerter Gefäßdurchblutung, wie insbesondere Schock oder Sepsis, einhergeht, zur Linderung von Schmerzzuständen im allgemeinen oder zu präventiven oder akut therapeutischen Beeinflussung der durch Gefäßerweiterung und erhöhten Blutfluss verursachten Symptomatik von Hitzewallungen menopausaler, östrogendefizienter Frauen sowie hormonbehandelter Prostatakarzinompatienten.

20

25

961

961

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
7 February 2002 (07.02.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/10140 A2

(51) International Patent Classification: C07D 233/54
A61P 3/02

Pharmag (SRL), 9706, rue de Boverlilliers, Montreal,
Quebec (HQ) 2A6 6C1, Canada (PCT/CA/01/0001), 12, rue
des Boverlilliers, F-91190 Givry (France) (PCT/FR/01/0001).

(30) International Application Number: PCT/US01/20959
(22) International Filing Date: 31 July 2001 (31.07.2001)

(70) Agents: TSAO, Y., Rofsky, Paul & Richardson P.C., 225
Friedland Street, Boston, MA 02116-2804 (US).

(35) Filing Language: English

English

(36) Publication Language: English

English

(38) Priority Dates: 1 August 2000 (01.08.2000) US
60222394

(40) Designated States (optional): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CN, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, FR, GB, GR, GT, HK, HU,
IL, IN, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY,
MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PK, PL, PT, RO,
RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, SV, TH, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(71) Applicant (for all designated States except US): SOCIETE DE CONSTITUTIONS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.) (PCT/FR/01/0001), 51-53, rue de la Vierge, Blomby, F-75016 Paris (FR).

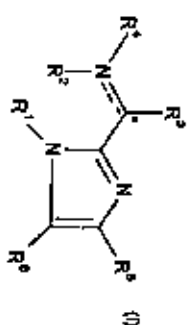
(72) Inventor(s) and
Applicant(s) (for US only): THORIEAU, Christophe, Adam (FR01), 84, avenue Fabert, F-75116 Paris (FR); POTOUY, Emile, Yves-Marie (FR01), 2, rue de la Vierge, F-75016 Paris (FR); Le Kien-Hoang (FR01), 2, rue de la Vierge, F-75016 Paris (FR); GATCEREA, Marie-Odile (FR01), 2, rue de la Vierge, F-75016 Paris (FR); GORDON, Thomas, R. (US01), 6 Rainbow Drive, Medford, MA 02155 (US); MORGAN, Barry, A. (US01), 237 Prunier Street, Franklin, MA 02058 (US); MONNET, Christophe, (US01), 237 Prunier Street, Franklin, MA 02058 (US).

(74) Designated States (optional): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CN, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, FR, GB, GR, GT, HK, HU,
IL, IN, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY,
MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PK, PL, PT, RO,
RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, SV, TH, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

Published:
— without international search report and to be republished upon receipt of that report

For a more detailed description and other references, refer to the "Detailed Description of the Invention" and "Claims" sections of the application of each designated State of the PCT.

WO 02/10140 A2



(51) Abstract: The present invention is directed to compounds of formula (I) where the substituents are defined in the specific description, which are useful as agonists or antagonists of somatostatin receptors.

Chemical Structure			
Chemical Structure	Chemical Structure	Chemical Structure	Chemical Structure
1	2	3	4
5	6	7	8
9	10	11	12
13	14	15	16
17	18	19	20
21	22	23	24
25	26	27	28
29	30	31	32
33	34	35	36
37	38	39	40
41	42	43	44
45	46	47	48
49	50	51	52
53	54	55	56
57	58	59	60
61	62	63	64
65	66	67	68
69	70	71	72
73	74	75	76
77	78	79	80
81	82	83	84
85	86	87	88
89	90	91	92
93	94	95	96
97	98	99	100

962

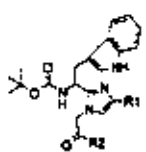
FORMULA 14

	R1	R2	Analysis	
			Found	Calcd
1			15.8	521.2
2			16.5	567.1
3			16.1	571.2
4			15.3	551.2
5			15.3	565.2
6			15.8	582.2
7			16.1	556.1
8			16.7	569.0
9			16.4	568.1

FORMULA 15

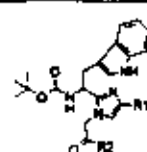
	R1	R2	Analysis	
			Found	Calcd
39			16.2	550.1
40			16.0	536.1
41			17.2	590.0
42			16.5	566.2
43			16.7	557.2
44			17.2	573.2
45			16.8	577.2
46			16.5	577.2
47			15.0	434.2
48			15.5	567.2
49			16.6	673.2
50			16.5	647.2
51			15.8	623.2

964



FORMULA 2:

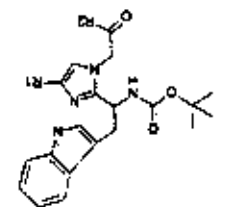
	R1	R2	Analysis	
			* = [M+TFA-H] T _r (min)	[M+H] ⁺
1			7.8	551.2
2			7.8	627.2
3			7.5	601.2
4			7.1	581.2
5			7.1	611.2
6			7.5	622.3
7			7.4	585.2
8			7.7	619.1
9			7.7	589.2
10			7.4	629.1

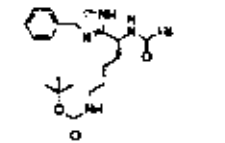


FORMULA 2:

	R1	R2	Analysis	
			* = [M+TFA-H] T _r (min)	[M+H] ⁺
58			8.8	544.2
59			6.7	581.2
61			9.0	607.2
62			8.9	611.1
63			8.8	611.1
64			8.2	518.2
65			6.7	521.3
66			7.5	677.2
67			7.2	551.3
68			6.8	521.2
69			6.8	661.2
70			7.3	672.3

965

Formula 22			
			
Compound	R1	R2	Yield (%)
1	(R1)	CF3	85.1
2	(R2)	CF3	59.3
3	(R2)	CF3	58.2
4	(R1)	CF3	81.5
5	(R2)	CF3	60.2
6	(R1)	CF3	42.3
7	(R2)	CF3	5.9
8	(R2)	CF3	58.3
9	(R2)	CF3	65.2
10	(R2)	CF3	87.3

Formula 23			
			
Compound	R1	R2	Yield (%)
1	(R1)	CF3	44.2
2	(R2)	CF3	48.3
3	(R2)	CF3	49.3
4	(R1)	CF3	82.3
5	(R2)	CF3	51.3
6	(R1)	CF3	53.3
7	(R2)	CF3	54.3
8	(R2)	CF3	56.3
9	(R2)	CF3	61.3
10	(R2)	CF3	83.3
11	(R2)	CF3	88.3

FORMULA 32			Analysis	
	R1		Tr	Calcd
1			8.4	498.2
2			8.8	498.2
3			8.8	498.2
4			8.4	542.1
5			8.8	542.1
6			8.7	542.1
7			8.3	482.2
8			8.3	500.2
9			8.4	500.2
10			8.3	508.2

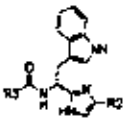
FORMULA 32			Analysis	
	R1		Tr	Calcd
20			8.4	527.2

Formula 35		Analysis	
		Calcd	Found
1		308.2	308.2
2		308.2	308.2
3		308.2	308.2
4		308.2	308.2
5		308.2	308.2
6		308.2	308.2
7		308.2	308.2
8		308.2	308.2
9		308.2	308.2
10		308.2	308.2

Formula 37		Analysis	
		Calcd	Found
1		308.2	308.2
2		308.2	308.2
3		308.2	308.2
4		308.2	308.2
5		308.2	308.2
6		308.2	308.2
7		308.2	308.2
8		308.2	308.2
9		308.2	308.2
10		308.2	308.2
11		308.2	308.2

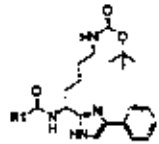
596

Formula 42		R ₁		R ₂		R ₃		R ₄		R ₅		R ₆		R ₇		R ₈		R ₉		R ₁₀		R ₁₁		R ₁₂		R ₁₃		R ₁₄		R ₁₅		R ₁₆		R ₁₇		R ₁₈		R ₁₉		R ₂₀		R ₂₁		R ₂₂		R ₂₃		R ₂₄		R ₂₅		R ₂₆		R ₂₇		R ₂₈		R ₂₉		R ₃₀		R ₃₁		R ₃₂		R ₃₃		R ₃₄		R ₃₅		R ₃₆		R ₃₇		R ₃₈		R ₃₉		R ₄₀		R ₄₁		R ₄₂		R ₄₃		R ₄₄		R ₄₅		R ₄₆		R ₄₇		R ₄₈		R ₄₉		R ₅₀		R ₅₁		R ₅₂		R ₅₃		R ₅₄		R ₅₅		R ₅₆		R ₅₇		R ₅₈		R ₅₉		R ₆₀		R ₆₁		R ₆₂		R ₆₃		R ₆₄		R ₆₅		R ₆₆		R ₆₇		R ₆₈		R ₆₉		R ₇₀		R ₇₁		R ₇₂		R ₇₃		R ₇₄		R ₇₅		R ₇₆		R ₇₇		R ₇₈		R ₇₉		R ₈₀		R ₈₁		R ₈₂		R ₈₃		R ₈₄		R ₈₅		R ₈₆		R ₈₇		R ₈₈		R ₈₉		R ₉₀		R ₉₁		R ₉₂		R ₉₃		R ₉₄		R ₉₅		R ₉₆		R ₉₇		R ₉₈		R ₉₉		R ₁₀₀		R ₁₀₁		R ₁₀₂		R ₁₀₃		R ₁₀₄		R ₁₀₅		R ₁₀₆		R ₁₀₇		R ₁₀₈		R ₁₀₉		R ₁₁₀		R ₁₁₁		R ₁₁₂		R ₁₁₃		R ₁₁₄		R ₁₁₅		R ₁₁₆		R ₁₁₇		R ₁₁₈		R ₁₁₉		R ₁₂₀		R ₁₂₁		R ₁₂₂		R ₁₂₃		R ₁₂₄		R ₁₂₅		R ₁₂₆		R ₁₂₇		R ₁₂₈		R ₁₂₉		R ₁₃₀		R ₁₃₁		R ₁₃₂		R ₁₃₃		R ₁₃₄		R ₁₃₅		R ₁₃₆		R ₁₃₇		R ₁₃₈		R ₁₃₉		R ₁₄₀		R ₁₄₁		R ₁₄₂		R ₁₄₃		R ₁₄₄		R ₁₄₅		R ₁₄₆		R ₁₄₇		R ₁₄₈		R ₁₄₉		R ₁₅₀		R ₁₅₁		R ₁₅₂		R ₁₅₃		R ₁₅₄		R ₁₅₅		R ₁₅₆		R ₁₅₇		R ₁₅₈		R ₁₅₉		R ₁₆₀		R ₁₆₁		R ₁₆₂		R ₁₆₃		R ₁₆₄		R ₁₆₅		R ₁₆₆		R ₁₆₇		R ₁₆₈		R ₁₆₉		R ₁₇₀		R ₁₇₁		R ₁₇₂		R ₁₇₃		R ₁₇₄		R ₁₇₅		R ₁₇₆		R ₁₇₇		R ₁₇₈		R ₁₇₉		R ₁₈₀		R ₁₈₁		R ₁₈₂		R ₁₈₃		R ₁₈₄		R ₁₈₅		R ₁₈₆		R ₁₈₇		R ₁₈₈		R ₁₈₉		R ₁₉₀		R ₁₉₁		R ₁₉₂		R ₁₉₃		R ₁₉₄		R ₁₉₅		R ₁₉₆		R ₁₉₇		R ₁₉₈		R ₁₉₉		R ₂₀₀		R ₂₀₁		R ₂₀₂		R ₂₀₃		R ₂₀₄		R ₂₀₅		R ₂₀₆		R ₂₀₇		R ₂₀₈		R ₂₀₉		R ₂₁₀		R ₂₁₁		R ₂₁₂		R ₂₁₃		R ₂₁₄		R ₂₁₅		R ₂₁₆		R ₂₁₇		R ₂₁₈		R ₂₁₉		R ₂₂₀		R ₂₂₁		R ₂₂₂		R ₂₂₃		R ₂₂₄		R ₂₂₅		R ₂₂₆		R ₂₂₇		R ₂₂₈		R ₂₂₉		R ₂₃₀		R ₂₃₁		R ₂₃₂		R ₂₃₃		R ₂₃₄		R ₂₃₅		R ₂₃₆		R ₂₃₇		R ₂₃₈		R ₂₃₉		R ₂₄₀		R ₂₄₁		R ₂₄₂		R ₂₄₃		R ₂₄₄		R ₂₄₅		R ₂₄₆		R ₂₄₇		R ₂₄₈		R ₂₄₉		R ₂₅₀		R ₂₅₁		R ₂₅₂		R ₂₅₃		R ₂₅₄		R ₂₅₅		R ₂₅₆		R ₂₅₇		R ₂₅₈		R ₂₅₉		R ₂₆₀		R ₂₆₁		R ₂₆₂		R ₂₆₃		R ₂₆₄		R ₂₆₅		R ₂₆₆		R ₂₆₇		R ₂₆₈		R ₂₆₉		R ₂₇₀		R ₂₇₁		R ₂₇₂		R ₂₇₃		R ₂₇₄		R ₂₇₅		R ₂₇₆		R ₂₇₇		R ₂₇₈		R ₂₇₉		R ₂₈₀		R ₂₈₁		R ₂₈₂		R ₂₈₃		R ₂₈₄		R ₂₈₅		R ₂₈₆		R ₂₈₇		R ₂₈₈		R ₂₈₉		R ₂₉₀		R ₂₉₁		R ₂₉₂		R ₂₉₃		R ₂₉₄		R ₂₉₅		R ₂₉₆		R ₂₉₇		R ₂₉₈		R ₂₉₉		R ₃₀₀		R ₃₀₁		R ₃₀₂		R ₃₀₃		R ₃₀₄		R ₃₀₅		R ₃₀₆		R ₃₀₇		R ₃₀₈		R ₃₀₉		R ₃₁₀		R ₃₁₁		R ₃₁₂		R ₃₁₃		R ₃₁₄		R ₃₁₅		R ₃₁₆		R ₃₁₇		R ₃₁₈		R ₃₁₉		R ₃₂₀		R ₃₂₁		R ₃₂₂		R ₃₂₃		R ₃₂₄		R ₃₂₅		R ₃₂₆		R ₃₂₇		R ₃₂₈		R ₃₂₉		R ₃₃₀		R ₃₃₁		R ₃₃₂		R ₃₃₃		R ₃₃₄		R ₃₃₅		R ₃₃₆		R ₃₃₇		R ₃₃₈		R ₃₃₉		R ₃₄₀		R ₃₄₁		R ₃₄₂		R ₃₄₃		R ₃₄₄		R ₃₄₅		R ₃₄₆		R ₃₄₇		R ₃₄₈		R ₃₄₉		R ₃₅₀		R ₃₅₁		R ₃₅₂		R ₃₅₃		R ₃₅₄		R ₃₅₅		R ₃₅₆		R ₃₅₇		R ₃₅₈		R ₃₅₉		R ₃₆₀		R ₃₆₁		R ₃₆₂		R ₃₆₃		R ₃₆₄		R ₃₆₅		R ₃₆₆		R ₃₆₇		R ₃₆₈		R ₃₆₉		R ₃₇₀		R ₃₇₁		R ₃₇₂		R ₃₇₃		R ₃₇₄		R ₃₇₅		R ₃₇₆		R ₃₇₇		R ₃₇₈		R ₃₇₉		R ₃₈₀		R ₃₈₁		R ₃₈₂		R ₃₈₃		R ₃₈₄		R ₃₈₅		R ₃₈₆		R ₃₈₇		R ₃₈₈		R ₃₈₉		R ₃₉₀		R ₃₉₁		R ₃₉₂		R ₃₉₃		R ₃₉₄		R ₃₉₅		R ₃₉₆		R ₃₉₇		R ₃₉₈		R ₃₉₉		R ₄₀₀		R ₄₀₁		R ₄₀₂		R ₄₀₃		R ₄₀₄		R ₄₀₅		R ₄₀₆		R ₄₀₇		R ₄₀₈		R ₄₀₉		R ₄₁₀		R ₄₁₁		R ₄₁₂		R ₄₁₃		R ₄₁₄		R ₄₁₅		R ₄₁₆		R ₄₁₇		R ₄₁₈		R ₄₁₉		R ₄₂₀		R ₄₂₁		R ₄₂₂		R ₄₂₃		R ₄₂₄		R ₄₂₅		R ₄₂₆		R ₄₂₇		R ₄₂₈		R ₄₂₉		R ₄₃₀		R ₄₃₁		R ₄₃₂		R ₄₃₃		R ₄₃₄		R ₄₃₅		R ₄₃₆		R ₄₃₇		R ₄₃₈		R ₄₃₉		R ₄₄₀		R ₄₄₁		R ₄₄₂		R ₄₄₃		R ₄₄₄		R ₄₄₅		R ₄₄₆		R ₄₄₇		R ₄₄₈		R ₄₄₉		R ₄₅₀		R ₄₅₁		R ₄₅₂		R ₄₅₃		R ₄₅₄		R ₄₅₅		R ₄₅₆		R ₄₅₇		R ₄₅₈		R ₄₅₉		R ₄₆₀		R ₄₆₁		R ₄₆₂		R ₄₆₃		R ₄₆₄		R ₄₆₅		R ₄₆₆		R ₄₆₇		R ₄₆₈		R ₄₆₉		R ₄₇₀		R ₄₇₁		R ₄₇₂		R ₄₇₃		R ₄₇₄		R ₄₇₅		R ₄₇₆		R ₄₇₇		R ₄₇₈		R ₄₇₉		R ₄₈₀		R ₄₈₁		R ₄₈₂		R ₄₈₃		R ₄₈₄		R ₄₈₅		R ₄₈₆		R ₄₈₇		R ₄₈₈		R ₄₈₉		R ₄₉₀		R ₄₉₁		R ₄₉₂		R ₄₉₃		R ₄₉₄		R ₄₉₅		R ₄₉₆		R ₄₉₇		R ₄₉₈		R ₄₉₉		R ₅₀₀		R ₅₀₁		R ₅₀₂		R ₅₀₃		R ₅₀₄		R ₅₀₅		R ₅₀₆		R ₅₀₇		R ₅₀₈		R ₅₀₉		R ₅₁₀		R ₅₁₁		R ₅₁₂		R ₅₁₃		R ₅₁₄		R ₅₁₅		R ₅₁₆		R ₅₁₇		R ₅₁₈		R ₅₁₉		R ₅₂₀		R ₅₂₁		R ₅₂₂		R ₅₂₃		R ₅₂₄		R ₅₂₅		R ₅₂₆		R ₅₂₇		R ₅₂₈		R ₅₂₉		R ₅₃₀		R ₅₃₁		R ₅₃₂		R ₅₃₃		R ₅₃₄		R ₅₃₅		R ₅₃₆		R ₅₃₇		R ₅₃₈		R ₅₃₉		R ₅₄₀		R ₅₄₁		R ₅₄₂		R ₅₄₃		R ₅₄₄		R ₅₄₅		R ₅₄₆		R ₅₄₇		R ₅₄₈		R ₅₄₉		R ₅₅₀		R ₅₅₁		R ₅₅₂		R ₅₅₃		R ₅₅₄		R ₅₅₅		R ₅₅₆		R ₅₅₇		R ₅₅₈		R ₅₅₉		R ₅₆₀		R ₅₆₁		R ₅₆₂		R ₅₆₃		R ₅₆₄		R ₅₆₅		R ₅₆₆		R ₅₆₇		R ₅₆₈		R ₅₆₉		R ₅₇₀		R ₅₇₁		R ₅₇₂		R ₅₇₃		R ₅₇₄		R ₅₇₅		R ₅₇₆		R ₅₇₇		R ₅₇₈		R ₅₇₉		R ₅₈₀		R ₅₈₁		R ₅₈₂		R ₅₈₃		R ₅₈₄		R ₅₈₅		R ₅₈₆		R ₅₈₇		R ₅₈₈		R ₅₈₉		R ₅₉₀		R ₅₉₁		R ₅₉₂		R ₅₉₃		R ₅₉₄		R ₅₉₅		R ₅₉₆		R ₅₉₇		R ₅₉₈		R ₅₉₉		R ₆₀₀		R ₆₀₁		R ₆₀₂		R ₆₀₃		R ₆₀₄		R ₆₀₅		R ₆₀₆		R ₆₀₇		R ₆₀₈		R ₆₀₉		R ₆₁₀		R ₆₁₁		R ₆₁₂		R ₆₁₃		R ₆₁₄		R ₆₁₅		R ₆₁₆		R ₆₁₇		R ₆₁₈		R ₆₁₉		R ₆₂₀		R ₆₂₁		R ₆₂₂		R ₆₂₃		R ₆₂₄		R ₆₂₅		R ₆₂₆		R ₆₂₇		R ₆₂₈		R ₆₂₉		R ₆₃₀		R ₆₃₁		R ₆₃₂		R ₆₃₃		R ₆₃₄		R ₆₃₅		R ₆₃₆		R ₆₃₇		R ₆₃₈		R ₆₃₉		R ₆₄₀		R ₆₄₁		R ₆₄₂		R ₆₄₃		R ₆₄₄		R ₆₄₅		R ₆₄₆		R ₆₄₇		R ₆₄₈		R ₆₄₉		R ₆₅₀		R ₆₅₁		R ₆₅₂		R ₆₅₃		R ₆₅₄		R ₆₅₅		R ₆₅₆		R ₆₅₇		R ₆₅₈		R ₆₅₉		R ₆₆₀		R ₆₆₁		R ₆₆₂		R ₆₆₃		R ₆₆₄		R ₆₆₅		R ₆₆₆		R ₆₆₇		R ₆₆₈		R ₆₆₉		R ₆₇₀		R ₆₇₁		R ₆₇₂		R ₆₇₃		R ₆₇₄		R ₆₇₅		R ₆₇₆		R ₆₇₇		R ₆₇₈		R ₆₇₉		R ₆₈₀		R ₆₈₁		R ₆₈₂		R ₆₈₃		R ₆₈₄		R ₆₈₅		R ₆₈₆		R ₆₈₇		R ₆₈₈		R ₆₈₉		R ₆₉₀		R ₆₉₁		R ₆₉₂		R ₆₉₃		R ₆₉₄		R ₆₉₅		R ₆₉₆		R ₆₉₇		R ₆₉₈		R ₆₉₉		R ₇₀₀		R ₇₀₁		R ₇₀₂		R ₇₀₃		R ₇₀₄		R ₇₀₅		R ₇₀₆		R ₇₀₇		R ₇₀₈		R ₇₀₉		R ₇₁₀		R ₇₁₁		R ₇₁₂		R ₇₁₃		R ₇₁₄		R ₇₁₅		R ₇₁₆		R ₇₁₇		R ₇₁₈		R ₇₁₉		R ₇₂₀		R ₇₂₁		R ₇₂₂		R ₇₂₃		R ₇₂₄		R ₇₂₅		R ₇₂₆		R ₇₂₇		R ₇₂₈		R ₇₂₉		R ₇₃₀		R ₇₃₁		R ₇₃₂		R ₇₃₃		R ₇₃₄ </	
------------	--	----------------	--	----------------	--	----------------	--	----------------	--	----------------	--	----------------	--	----------------	--	----------------	--	----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	---------------------	--



FORMULA 43

	R1	R2	Analysis	
			Tr	(M-H) ⁺
1		(R) 	5.5	374.2
2		(R) 	5.4	390.2
3		(R) 	5.4	396.2
4		(R) 	5.5	410.3
5		(R) 	5.4	374.2
6		(R) 	6.1	422.2
7		(R) 	5.5	388.2
8		(R) 	5.5	402.2
9		(R) 	6.8	436.2
10		(R) 	5.7	430.2
11		(R,S) 		
12		(R,S) 	8.3	340.3
13		(R,S) 	8.4	366.3



FORMULA 45

	R1	R2	Analysis	
			Tr	(M-H) ⁺
1			5.5	446.4
2			6.1	460.4
3			5.5	456.4
4			6.0	502.4
5			6.0	502.4
6			6.0	538.4
7			6.7	504.4
8			6.3	518.4
9			6.4	530.4
10			6.2	516.4
11			5.5	516.4

ANALYSIS		R ₁		R ₂		R ₃		R ₄		R ₅		R ₆		R ₇		R ₈		R ₉		R ₁₀		R ₁₁		R ₁₂		R ₁₃		R ₁₄		R ₁₅		R ₁₆		R ₁₇		R ₁₈		R ₁₉		R ₂₀		R ₂₁		R ₂₂		R ₂₃		R ₂₄		R ₂₅		R ₂₆		R ₂₇		R ₂₈		R ₂₉		R ₃₀		R ₃₁		R ₃₂		R ₃₃		R ₃₄		R ₃₅		R ₃₆		R ₃₇		R ₃₈		R ₃₉		R ₄₀		R ₄₁		R ₄₂		R ₄₃		R ₄₄		R ₄₅		R ₄₆		R ₄₇		R ₄₈		R ₄₉		R ₅₀		R ₅₁		R ₅₂		R ₅₃		R ₅₄		R ₅₅		R ₅₆		R ₅₇		R ₅₈		R ₅₉		R ₆₀		R ₆₁		R ₆₂		R ₆₃		R ₆₄		R ₆₅		R ₆₆		R ₆₇		R ₆₈		R ₆₉		R ₇₀		R ₇₁		R ₇₂		R ₇₃		R ₇₄		R ₇₅		R ₇₆		R ₇₇		R ₇₈		R ₇₉		R ₈₀		R ₈₁		R ₈₂		R ₈₃		R ₈₄		R ₈₅		R ₈₆		R ₈₇		R ₈₈		R ₈₉		R ₉₀		R ₉₁		R ₉₂		R ₉₃		R ₉₄		R ₉₅		R ₉₆		R ₉₇		R ₉₈		R ₉₉		R ₁₀₀		R ₁₀₁		R ₁₀₂		R ₁₀₃		R ₁₀₄		R ₁₀₅		R ₁₀₆		R ₁₀₇		R ₁₀₈		R ₁₀₉		R ₁₁₀		R ₁₁₁		R ₁₁₂		R ₁₁₃		R ₁₁₄		R ₁₁₅		R ₁₁₆		R ₁₁₇		R ₁₁₈		R ₁₁₉		R ₁₂₀		R ₁₂₁		R ₁₂₂		R ₁₂₃		R ₁₂₄		R ₁₂₅		R ₁₂₆		R ₁₂₇		R ₁₂₈		R ₁₂₉		R ₁₃₀		R ₁₃₁		R ₁₃₂		R ₁₃₃		R ₁₃₄		R ₁₃₅		R ₁₃₆		R ₁₃₇		R ₁₃₈		R ₁₃₉		R ₁₄₀		R ₁₄₁		R ₁₄₂		R ₁₄₃		R ₁₄₄		R ₁₄₅		R ₁₄₆		R ₁₄₇		R ₁₄₈		R ₁₄₉		R ₁₅₀		R ₁₅₁		R ₁₅₂		R ₁₅₃		R ₁₅₄		R ₁₅₅		R ₁₅₆		R ₁₅₇		R ₁₅₈		R ₁₅₉		R ₁₆₀		R ₁₆₁		R ₁₆₂		R ₁₆₃		R ₁₆₄		R ₁₆₅		R ₁₆₆		R ₁₆₇		R ₁₆₈		R ₁₆₉		R ₁₇₀		R ₁₇₁		R ₁₇₂		R ₁₇₃		R ₁₇₄		R ₁₇₅		R ₁₇₆		R ₁₇₇		R ₁₇₈		R ₁₇₉		R ₁₈₀		R ₁₈₁		R ₁₈₂		R ₁₈₃		R ₁₈₄		R ₁₈₅		R ₁₈₆		R ₁₈₇		R ₁₈₈		R ₁₈₉		R ₁₉₀		R ₁₉₁		R ₁₉₂		R ₁₉₃		R ₁₉₄		R ₁₉₅		R ₁₉₆		R ₁₉₇		R ₁₉₈		R ₁₉₉		R ₂₀₀		R ₂₀₁		R ₂₀₂		R ₂₀₃		R ₂₀₄		R ₂₀₅		R ₂₀₆		R ₂₀₇		R ₂₀₈		R ₂₀₉		R ₂₁₀		R ₂₁₁		R ₂₁₂		R ₂₁₃		R ₂₁₄		R ₂₁₅		R ₂₁₆		R ₂₁₇		R ₂₁₈		R ₂₁₉		R ₂₂₀		R ₂₂₁		R ₂₂₂		R ₂₂₃		R ₂₂₄		R ₂₂₅		R ₂₂₆		R ₂₂₇		R ₂₂₈		R ₂₂₉		R ₂₃₀		R ₂₃₁		R ₂₃₂		R ₂₃₃		R ₂₃₄		R ₂₃₅		R ₂₃₆		R ₂₃₇		R ₂₃₈		R ₂₃₉		R ₂₄₀		R ₂₄₁		R ₂₄₂		R ₂₄₃		R ₂₄₄		R ₂₄₅		R ₂₄₆		R ₂₄₇		R ₂₄₈		R ₂₄₉		R ₂₅₀		R ₂₅₁		R ₂₅₂		R ₂₅₃		R ₂₅₄		R ₂₅₅		R ₂₅₆		R ₂₅₇		R ₂₅₈		R ₂₅₉		R ₂₆₀		R ₂₆₁		R ₂₆₂		R ₂₆₃		R ₂₆₄		R ₂₆₅		R ₂₆₆		R ₂₆₇		R ₂₆₈		R ₂₆₉		R ₂₇₀		R ₂₇₁		R ₂₇₂		R ₂₇₃		R ₂₇₄		R ₂₇₅		R ₂₇₆		R ₂₇₇		R ₂₇₈		R ₂₇₉		R ₂₈₀		R ₂₈₁		R ₂₈₂		R ₂₈₃		R ₂₈₄		R ₂₈₅		R ₂₈₆		R ₂₈₇		R ₂₈₈		R ₂₈₉		R ₂₉₀		R ₂₉₁		R ₂₉₂		R ₂₉₃		R ₂₉₄		R ₂₉₅		R ₂₉₆		R ₂₉₇		R ₂₉₈		R ₂₉₉		R ₃₀₀		R ₃₀₁		R ₃₀₂		R ₃₀₃		R ₃₀₄		R ₃₀₅		R ₃₀₆		R ₃₀₇		R ₃₀₈		R ₃₀₉		R ₃₁₀		R ₃₁₁		R ₃₁₂		R ₃₁₃		R ₃₁₄		R ₃₁₅		R ₃₁₆		R ₃₁₇		R ₃₁₈		R ₃₁₉		R ₃₂₀		R ₃₂₁		R ₃₂₂		R ₃₂₃		R ₃₂₄		R ₃₂₅		R ₃₂₆		R ₃₂₇		R ₃₂₈		R ₃₂₉		R ₃₃₀		R ₃₃₁		R ₃₃₂		R ₃₃₃		R ₃₃₄		R ₃₃₅		R ₃₃₆		R ₃₃₇		R ₃₃₈		R ₃₃₉		R ₃₄₀		R ₃₄₁		R ₃₄₂		R ₃₄₃		R ₃₄₄		R ₃₄₅		R ₃₄₆		R ₃₄₇		R ₃₄₈		R ₃₄₉		R ₃₅₀		R ₃₅₁		R ₃₅₂		R ₃₅₃		R ₃₅₄		R ₃₅₅		R ₃₅₆		R ₃₅₇		R ₃₅₈		R ₃₅₉		R ₃₆₀		R ₃₆₁		R ₃₆₂		R ₃₆₃		R ₃₆₄		R ₃₆₅		R ₃₆₆		R ₃₆₇		R ₃₆₈		R ₃₆₉		R ₃₇₀		R ₃₇₁		R ₃₇₂		R ₃₇₃		R ₃₇₄		R ₃₇₅		R ₃₇₆		R ₃₇₇		R ₃₇₈		R ₃₇₉		R ₃₈₀		R ₃₈₁		R ₃₈₂		R ₃₈₃		R ₃₈₄		R ₃₈₅		R ₃₈₆		R ₃₈₇		R ₃₈₈		R ₃₈₉		R ₃₉₀		R ₃₉₁		R ₃₉₂		R ₃₉₃		R ₃₉₄		R ₃₉₅		R ₃₉₆		R ₃₉₇		R ₃₉₈		R ₃₉₉		R ₄₀₀		R ₄₀₁		R ₄₀₂		R ₄₀₃		R ₄₀₄		R ₄₀₅		R ₄₀₆		R ₄₀₇		R ₄₀₈		R ₄₀₉		R ₄₁₀		R ₄₁₁		R ₄₁₂		R ₄₁₃		R ₄₁₄		R ₄₁₅		R ₄₁₆		R ₄₁₇		R ₄₁₈		R ₄₁₉		R ₄₂₀		R ₄₂₁		R ₄₂₂		R ₄₂₃		R ₄₂₄		R ₄₂₅		R ₄₂₆		R ₄₂₇		R ₄₂₈		R ₄₂₉		R ₄₃₀		R ₄₃₁		R ₄₃₂		R ₄₃₃		R ₄₃₄		R ₄₃₅		R ₄₃₆		R ₄₃₇		R ₄₃₈		R ₄₃₉		R ₄₄₀		R ₄₄₁		R ₄₄₂		R ₄₄₃		R ₄₄₄		R ₄₄₅		R ₄₄₆		R ₄₄₇		R ₄₄₈		R ₄₄₉		R ₄₅₀		R ₄₅₁		R ₄₅₂		R ₄₅₃		R ₄₅₄		R ₄₅₅		R ₄₅₆		R ₄₅₇		R ₄₅₈		R ₄₅₉		R ₄₆₀		R ₄₆₁		R ₄₆₂		R ₄₆₃		R ₄₆₄		R ₄₆₅		R ₄₆₆		R ₄₆₇		R ₄₆₈		R ₄₆₉		R ₄₇₀		R ₄₇₁		R ₄₇₂		R ₄₇₃		R ₄₇₄		R ₄₇₅		R ₄₇₆		R ₄₇₇		R ₄₇₈		R ₄₇₉		R ₄₈₀		R ₄₈₁		R ₄₈₂		R ₄₈₃		R ₄₈₄		R ₄₈₅		R ₄₈₆		R ₄₈₇		R ₄₈₈		R ₄₈₉		R ₄₉₀		R ₄₉₁		R ₄₉₂		R ₄₉₃		R ₄₉₄		R ₄₉₅		R ₄₉₆		R ₄₉₇		R ₄₉₈		R ₄₉₉		R ₅₀₀		R ₅₀₁		R ₅₀₂		R ₅₀₃		R ₅₀₄		R ₅₀₅		R ₅₀₆		R ₅₀₇		R ₅₀₈		R ₅₀₉		R ₅₁₀		R ₅₁₁		R ₅₁₂		R ₅₁₃		R ₅₁₄		R ₅₁₅		R ₅₁₆		R ₅₁₇		R ₅₁₈		R ₅₁₉		R ₅₂₀		R ₅₂₁		R ₅₂₂		R ₅₂₃		R ₅₂₄		R ₅₂₅		R ₅₂₆		R ₅₂₇		R ₅₂₈		R ₅₂₉		R ₅₃₀		R ₅₃₁		R ₅₃₂		R ₅₃₃		R ₅₃₄		R ₅₃₅		R ₅₃₆		R ₅₃₇		R ₅₃₈		R ₅₃₉		R ₅₄₀		R ₅₄₁		R ₅₄₂		R ₅₄₃		R ₅₄₄		R ₅₄₅		R ₅₄₆		R ₅₄₇		R ₅₄₈		R ₅₄₉		R ₅₅₀		R ₅₅₁		R ₅₅₂		R ₅₅₃		R ₅₅₄		R ₅₅₅		R ₅₅₆		R ₅₅₇		R ₅₅₈		R ₅₅₉		R ₅₆₀		R ₅₆₁		R ₅₆₂		R ₅₆₃		R ₅₆₄		R ₅₆₅		R ₅₆₆		R ₅₆₇		R ₅₆₈		R ₅₆₉		R ₅₇₀		R ₅₇₁		R ₅₇₂		R ₅₇₃		R ₅₇₄		R ₅₇₅		R ₅₇₆		R ₅₇₇		R ₅₇₈		R ₅₇₉		R ₅₈₀		R ₅₈₁		R ₅₈₂		R ₅₈₃		R ₅₈₄		R ₅₈₅		R ₅₈₆		R ₅₈₇		R ₅₈₈		R ₅₈₉		R ₅₉₀		R ₅₉₁		R ₅₉₂		R ₅₉₃		R ₅₉₄		R ₅₉₅		R ₅₉₆		R ₅₉₇		R ₅₉₈		R ₅₉₉		R ₆₀₀		R ₆₀₁		R ₆₀₂		R ₆₀₃		R ₆₀₄		R ₆₀₅		R ₆₀₆		R ₆₀₇		R ₆₀₈		R ₆₀₉		R ₆₁₀		R ₆₁₁		R ₆₁₂		R ₆₁₃		R ₆₁₄		R ₆₁₅		R ₆₁₆		R ₆₁₇		R ₆₁₈		R ₆₁₉		R ₆₂₀		R ₆₂₁		R ₆₂₂		R ₆₂₃		R ₆₂₄		R ₆₂₅		R ₆₂₆		R ₆₂₇		R ₆₂₈		R ₆₂₉		R ₆₃₀		R ₆₃₁		R ₆₃₂		R ₆₃₃		R ₆₃₄		R ₆₃₅		R ₆₃₆		R ₆₃₇		R ₆₃₈		R ₆₃₉		R ₆₄₀		R ₆₄₁		R ₆₄₂		R ₆₄₃		R ₆₄₄		R ₆₄₅		R ₆₄₆		R ₆₄₇		R ₆₄₈		R ₆₄₉		R ₆₅₀		R ₆₅₁		R ₆₅₂		R ₆₅₃		R ₆₅₄		R ₆₅₅		R ₆₅₆		R ₆₅₇		R ₆₅₈		R ₆₅₉		R ₆₆₀		R ₆₆₁		R ₆₆₂		R ₆₆₃		R ₆₆₄		R ₆₆₅		R ₆₆₆		R ₆₆₇		R ₆₆₈		R ₆₆₉		R ₆₇₀		R ₆₇₁		R ₆₇₂		R ₆₇₃		R ₆₇₄		R ₆₇₅		R ₆₇₆		R ₆₇₇		R ₆₇₈		R ₆₇₉		R ₆₈₀		R ₆₈₁		R ₆₈₂		R ₆₈₃		R ₆₈₄		R ₆₈₅		R ₆₈₆		R ₆₈₇		R ₆₈₈		R ₆₈₉		R ₆₉₀		R ₆₉₁		R ₆₉₂		R ₆₉₃		R ₆₉₄		R ₆₉₅		R ₆₉₆		R ₆₉₇		R ₆₉₈		R ₆₉₉		R ₇₀₀		R ₇₀₁		R ₇₀₂		R ₇₀₃		R ₇₀₄		R ₇₀₅		R ₇₀₆		R ₇₀₇		R ₇₀₈		R ₇₀₉		R ₇₁₀		R ₇₁₁		R ₇₁₂		R ₇₁₃		R ₇₁₄		R ₇₁₅		R ₇₁₆		R ₇₁₇		R ₇₁₈		R ₇₁₉		R ₇₂₀		R ₇₂₁		R ₇₂₂		R ₇₂₃		R ₇₂₄		R ₇₂₅		R ₇₂₆		R ₇₂₇		R ₇₂₈		R ₇₂₉		R ₇₃₀		R ₇₃₁		R ₇₃₂		R ₇₃₃		R ₇₃₄	
----------	--	----------------	--	----------------	--	----------------	--	----------------	--	----------------	--	----------------	--	----------------	--	----------------	--	----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--	------------------	--

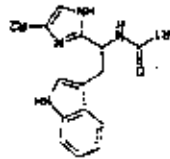
FORMULA 46

	R1	R2	Analysis	
			Found	Calcd
1			6.8	519.2
2			6.5	541.3
3			6.7	463.2
4			6.3	467.2
5			6.8	487.2
6			7.0	567.0
7			6.7	589.1
8			6.9	513.2
9			6.5	515.1
10			6.8	535.1
11			7.2	524.1

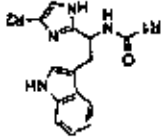
FORMULA 49

	R1	Analysis	
		Found	Calcd
1		6.5	480.2
2		6.5	451.2
3		6.6	486.2
4		6.6	488.2
5		6.7	490.2
6		6.7	490.2
7		6.5	430.2
8		6.5	430.2
9		6.5	430.2
10		6.5	455.2

Formula 50			
Analysis			
	R1	R2	T _m (°C)
1			47.2
2			48.3
3			48.3
4			50.3
5			47.4
6			52.3
7			48.3
8			52.3
9			52.3
10			52.3



Formula 55			
Analysis			
	R1	R2	T _m (°C)
1			41.2
2			41.1
3			40.2
4			45.2
5			45.2
6			41.2
7			41.2
8			45.2
9			45.2
10			45.2



FORMULA 54

	R1	R2	Analysis	
			Found	Calcd
19			5.9	402.2
20			5.6	368.2
21			6.8	512.2
22			4.6	457.2
23			8.3	470.2
24			7.6	540.2
25			8.4	464.2
26			4.5	463.5

FORMULA 55

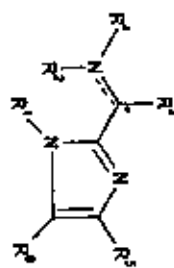
	R1	R2	Analysis	
			Found	Calcd
1		(R,S)	8.4	408.2
2		(R,S)	9.0	408.2
3		(R,S)	8.8	408.2
4		(R,S)	6.4	533.1
5		(R,S)	6.7	533.1
6		(R,S)	6.5	490.1
7		(R,S)	5.5	470.2
8		(R,S)	6.2	488.2

975

What is claimed is:

CLAIMS

1. A compound of the formula (I),



(I)

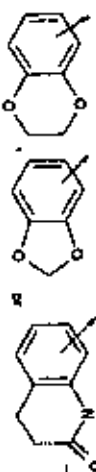
the racemic-diastereomeric mixtures and optical isomers of said compound of formula (I), the pharmaceutically-acceptable salts and prodrugs thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

10 wherein

— represents an optional bond;

R¹ is H, -(CH₂)_m-CO-(CH₂)_n-Z¹, -(CH₂)_m-O-Z¹ or -(C₆-C₁₀)alkyl-CO-NH-(CH₂)_m-Z¹;

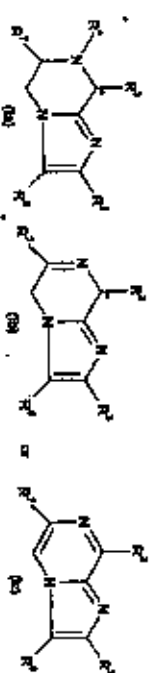
15 Z¹ is an optionally substituted moiety selected from the group consisting of (C₆-C₁₀)alkyl, benzofluorene, phenyl, naphthyl, benzofluorenyl, thiophene,



benzoxazolyl, indolyl,

R² is H or (C₆-C₁₀)alkyl;

or R¹ and R² are taken together with the nitrogen atoms to which they are attached to form a compound of formula (IIa), (IIb) or (IIc).



R³ is -(CH₂)_m-E-(CH₂)_n-Z²;

E is O, S, C(O), -C(O)-O-, -NH-C(O)-O- or a bond;

Z² is H, (C₆-C₁₀)alkyl, amino, (C₆-C₁₀)alkylamino, N,N-di-(C₆-C₁₀)alkylamino, (C₆-C₁₀)alkylguanidino, or an optionally substituted moiety selected from the group consisting of phenyl, indolyl, indenyl, thiophene, benzofluorene, pyridyl and naphthyl;

5 R⁴ is H or -(CH₂)_m-A¹;

A¹ is -C(=Y)-N(R⁵)R⁶, -C(=Y)-X¹, -C(=N)-X¹ or X¹;

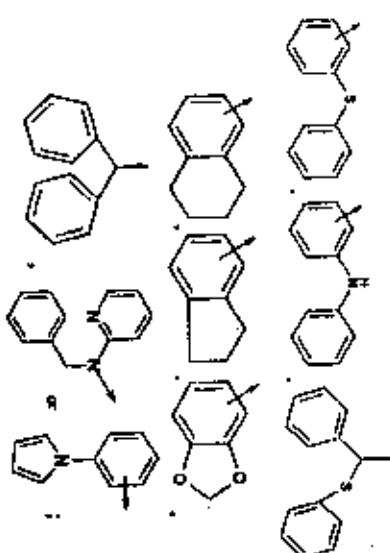
Y is O or S;

X¹ is H, (C₆-C₁₀)alkyl, (CH₂)_m-NH-(C₆-C₁₀)alkyl, -(CH₂)_m-N-di-(C₆-C₁₀)alkyl or -(CH₂)_m-NH-

X² is -(CH₂)_m-Y¹-X² or optionally substituted (C₆-C₁₀)alkyl;

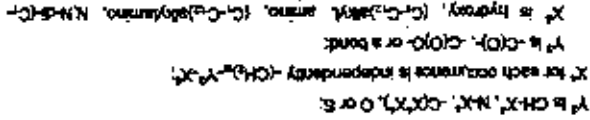
Y¹ is O, S, NH, C=O, (C₆-C₁₀)alkenyl having one or more double bonds, -NH-CO-, -CO-NH-, -NH-CO-O-(CH₂)_m-, -C(O)-, SO₂ or a bond;

X² is H, an optionally substituted moiety selected from the group consisting of (C₆-C₁₀)alkyl, (C₆-C₁₀)alkenyl, (C₆-C₁₀)alkynyl, aryl, (C₆-C₁₀)alkenyl, N,N-di-(C₆-C₁₀)alkylamino, -CH₂-di-(C₆-C₁₀)alkyl, pyridyl, pyridinyl, thiophene, indenyl, indenyl, indenyl, benzofluorenyl, benzyl, indolyl, morpholino, benzofluorenyl, quinolonyl, secundolonyl, -(CH₂)_m-phenyl, naphthyl, fluorenyl, phthalimido, pyrimidinyl,

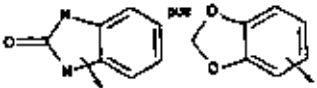


or X¹ and X² are taken together with the nitrogen to which they are attached to form an optionally substituted moiety selected from the group consisting of thiazolyl

975



C₂alkylamino, or an optionally substituted moiety selected from the group consisting of aryl, aryl(C₂alkoxy), furanyl, pyridinyl, indolyl,



01 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113 114 115 116 117 118 119 120 121 122 123 124 125 126 127 128 129 130 131 132 133 134 135 136 137 138 139 140 141 142 143 144 145 146 147 148 149 150 151 152 153 154 155 156 157 158 159 160 161 162 163 164 165 166 167 168 169 170 171 172 173 174 175 176 177 178 179 180 181 182 183 184 185 186 187 188 189 190 191 192 193 194 195 196 197 198 199 200 201 202 203 204 205 206 207 208 209 210 211 212 213 214 215 216 217 218 219 220 221 222 223 224 225 226 227 228 229 230 231 232 233 234 235 236 237 238 239 240 241 242 243 244 245 246 247 248 249 250 251 252 253 254 255 256 257 258 259 260 261 262 263 264 265 266 267 268 269 270 271 272 273 274 275 276 277 278 279 280 281 282 283 284 285 286 287 288 289 290 291 292 293 294 295 296 297 298 299 300 301 302 303 304 305 306 307 308 309 310 311 312 313 314 315 316 317 318 319 320 321 322 323 324 325 326 327 328 329 330 331 332 333 334 335 336 337 338 339 340 341 342 343 344 345 346 347 348 349 350 351 352 353 354 355 356 357 358 359 360 361 362 363 364 365 366 367 368 369 370 371 372 373 374 375 376 377 378 379 380 381 382 383 384 385 386 387 388 389 390 391 392 393 394 395 396 397 398 399 400 401 402 403 404 405 406 407 408 409 410 411 412 413 414 415 416 417 418 419 420 421 422 423 424 425 426 427 428 429 430 431 432 433 434 435 436 437 438 439 440 441 442 443 444 445 446 447 448 449 450 451 452 453 454 455 456 457 458 459 460 461 462 463 464 465 466 467 468 469 470 471 472 473 474 475 476 477 478 479 480 481 482 483 484 485 486 487 488 489 490 491 492 493 494 495 496 497 498 499 500 501 502 503 504 505 506 507 508 509 510 511 512 513 514 515 516 517 518 519 520 521 522 523 524 525 526 527 528 529 530 531 532 533 534 535 536 537 538 539 540 541 542 543 544 545 546 547 548 549 550 551 552 553 554 555 556 557 558 559 560 561 562 563 564 565 566 567 568 569 570 571 572 573 574 575 576 577 578 579 580 581 582 583 584 585 586 587 588 589 590 591 592 593 594 595 596 597 598 599 600 601 602 603 604 605 606 607 608 609 610 611 612 613 614 615 616 617 618 619 620 621 622 623 624 625 626 627 628 629 630 631 632 633 634 635 636 637 638 639 640 641 642 643 644 645 646 647 648 649 650 651 652 653 654 655 656 657 658 659 660 661 662 663 664 665 666 667 668 669 670 671 672 673 674 675 676 677 678 679 680 681 682 683 684 685 686 687 688 689 690 691 692 693 694 695 696 697 698 699 700 701 702 703 704 705 706 707 708 709 710 711 712 713 714 715 716 717 718 719 720 721 722 723 724 725 726 727 728 729 730 731 732 733 734 735 736 737 738 739 740 741 742 743 744 745 746 747 748 749 750 751 752 753 754 755 756 757 758 759 760 761 762 763 764 765 766 767 768 769 770 771 772 773 774 775 776 777 778 779 780 781 782 783 784 785 786 787 788 789 790 791 792 793 794 795 796 797 798 799 800 801 802 803 804 805 806 807 808 809 810 811 812 813 814 815 816 817 818 819 820 821 822 823 824 825 826 827 828 829 830 831 832 833 834 835 836 837 838 839 840 841 842 843 844 845 846 847 848 849 850 851 852 853 854 855 856 857 858 859 860 861 862 863 864 865 866 867 868 869 870 871 872 873 874 875 876 877 878 879 880 881 882 883 884 885 886 887 888 889 890 891 892 893 894 895 896 897 898 899 900 901 902 903 904 905 906 907 908 909 910 911 912 913 914 915 916 917 918 919 920 921 922 923 924 925 926 927 928 929 930 931 932 933 934 935 936 937 938 939 940 941 942 943 944 945 946 947 948 949 950 951 952 953 954 955 956 957 958 959 960 961 962 963 964 965 966 967 968 969 970 971 972 973 974 975 976 977 978 979 980 981 982 983 984 985 986 987 988 989 990 991 992 993 994 995 996 997 998 999 1000 1001 1002 1003 1004 1005 1006 1007 1008 1009 1010 1011 1012 1013 1014 1015 1016 1017 1018 1019 1020 1021 1022 1023 1024 1025 1026 1027 1028 1029 1030 1031 1032 1033 1034 1035 1036 1037 1038 1039 1040 1041 1042 1043 1044 1045 1046 1047 1048 1049 1050

1/16 parasitic

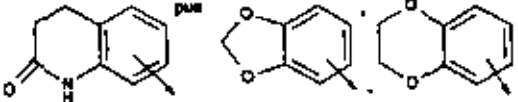
Z^2 for each occurrence is independently $\text{unif}([0, C-1])$, $\text{unif}([0, C-1])$.

C₆H₅(CH₂)₂NH(CH₂)₂OH, N-(2-phenylethyl)-N'-ethyl-L-proline or an optionally substituted moiety selected from the group consisting of mandamide,

[illegible]

R^1 is H or $(C_1-C_4)alkyl$
 R^2 is $(C_1-C_4)alkyl$ or $(CH_2)_2Z$

Z' is an optionally substituted moiety selected from the group consisting of phenyl, naphthyl, indenyl, thienophenyl, benzofuran, benzothiazole, benzoxazole, heterocycloalkyl, heteroaryl, and heterocycloalkenyl.


$$Z = H_2C=CH-C_6H_4-CH=CH_2$$

5. Wherein an optional substituted moiety is optionally substituted by one or more

substituents, each independently selected from the group consisting of Cl, F, Br, I, CF₃,

[illegible]

~~(S)-1-(10-oxo-9-oxaphosphorin-6-ylidene)-N,N-dimethylmethanamine~~

1950 (1950-1951) 1951 (1951-1952) 1952 (1952-1953) 1953 (1953-1954) 1954 (1954-1955) 1955 (1955-1956) 1956 (1956-1957) 1957 (1957-1958) 1958 (1958-1959) 1959 (1959-1960) 1960 (1960-1961) 1961 (1961-1962) 1962 (1962-1963) 1963 (1963-1964) 1964 (1964-1965) 1965 (1965-1966) 1966 (1966-1967) 1967 (1967-1968) 1968 (1968-1969) 1969 (1969-1970) 1970 (1970-1971) 1971 (1971-1972) 1972 (1972-1973) 1973 (1973-1974) 1974 (1974-1975) 1975 (1975-1976) 1976 (1976-1977) 1977 (1977-1978) 1978 (1978-1979) 1979 (1979-1980) 1980 (1980-1981) 1981 (1981-1982) 1982 (1982-1983) 1983 (1983-1984) 1984 (1984-1985) 1985 (1985-1986) 1986 (1986-1987) 1987 (1987-1988) 1988 (1988-1989) 1989 (1989-1990) 1990 (1990-1991) 1991 (1991-1992) 1992 (1992-1993) 1993 (1993-1994) 1994 (1994-1995) 1995 (1995-1996) 1996 (1996-1997) 1997 (1997-1998) 1998 (1998-1999) 1999 (1999-2000) 2000 (2000-2001) 2001 (2001-2002) 2002 (2002-2003) 2003 (2003-2004) 2004 (2004-2005) 2005 (2005-2006) 2006 (2006-2007) 2007 (2007-2008) 2008 (2008-2009) 2009 (2009-2010) 2010 (2010-2011) 2011 (2011-2012) 2012 (2012-2013) 2013 (2013-2014) 2014 (2014-2015) 2015 (2015-2016) 2016 (2016-2017) 2017 (2017-2018) 2018 (2018-2019) 2019 (2019-2020) 2020 (2020-2021) 2021 (2021-2022) 2022 (2022-2023) 2023 (2023-2024) 2024 (2024-2025) 2025 (2025-2026) 2026 (2026-2027) 2027 (2027-2028) 2028 (2028-2029) 2029 (2029-2030) 2030 (2030-2031) 2031 (2031-2032) 2032 (2032-2033) 2033 (2033-2034) 2034 (2034-2035) 2035 (2035-2036) 2036 (2036-2037) 2037 (2037-2038) 2038 (2038-2039) 2039 (2039-2040) 2040 (2040-2041) 2041 (2041-2042) 2042 (2042-2043) 2043 (2043-2044) 2044 (2044-2045) 2045 (2045-2046) 2046 (2046-2047) 2047 (2047-2048) 2048 (2048-2049) 2049 (2049-2050) 2050 (2050-2051) 2051 (2051-2052) 2052 (2052-2053) 2053 (2053-2054) 2054 (2054-2055) 2055 (2055-2056) 2056 (2056-2057) 2057 (2057-2058) 2058 (2058-2059) 2059 (2059-2060) 2060 (2060-2061) 2061 (2061-2062) 2062 (2062-2063) 2063 (2063-2064) 2064 (2064-2065) 2065 (2065-2066) 2066 (2066-2067) 2067 (2067-2068) 2068 (2068-2069) 2069 (2069-2070) 2070 (2070-2071) 2071 (2071-2072) 2072 (2072-2073) 2073 (2073-2074) 2074 (2074-2075) 2075 (2075-2076) 2076 (2076-2077) 2077 (2077-2078) 2078 (2078-2079) 2079 (2079-2080) 2080 (2080-2081) 2081 (2081-2082) 2082 (2082-2083) 2083 (2083-2084) 2084 (2084-2085) 2085 (2085-2086) 2086 (2086-2087) 2087 (2087-2088) 2088 (2088-2089) 2089 (2089-2090) 2090 (2090-2091) 2091 (2091-2092) 2092 (2092-2093) 2093 (2093-2094) 2094 (2094-2095) 2095 (2095-2096) 2096 (2096-2097) 2097 (2097-2098) 2098 (2098-2099) 2099 (2099-2100) 2100 (2100-2101) 2101 (2101-2102) 2102 (2102-2103) 2103 (2103-2104) 2104 (2104-2105) 2105 (2105-2106) 2106 (2106-2107) 2107 (2107-2108) 2108 (2108-2109) 2109 (2109-2110) 2110 (2110-2111) 2111 (2111-2112) 2112 (2112-2113) 2113 (2113-2114) 2114 (2114-2115) 2115 (2115-2116) 2116 (2116-2117) 2117 (2117-2118) 2118 (2118-2119) 2119 (2119-2120) 2120 (2120-2121) 2121 (2121-2122) 2122 (2122-2123) 2123 (2123-2124) 2124 (2124-2125) 2125 (2125-2126) 2126 (2126-2127) 2127 (2127-2128) 2128 (2128-2129) 2129 (2129-2130) 2130 (2130-2131) 2131 (2131-2132) 2132 (2132-2133) 2133 (2133-2134) 2134 (2134-2135) 2135 (2135-2136) 2136 (2136-2137) 2137 (2137-2138) 2138 (2138-2139) 2139 (2139-2140) 2140 (2140-2141) 2141 (2141-2142) 2142 (2142-2143) 2143 (2143-2144) 2144 (2144-2145) 2145 (2145-2146) 2146 (2146-2147) 2147 (2147-2148) 2148 (2148-2149) 2149 (2149-2150) 2150 (2150-2151) 2151 (2151-2152) 2152 (2152-2153) 2153 (2153-2154) 2154 (2154-2155) 2155 (2155-2156) 2156 (2156-2157) 2157 (2157-2158) 2158 (2158-2159) 2159 (2159-2160) 2160 (2160-2161) 2161 (2161-2162) 2162 (2162-2163) 2163 (2163-2164) 2164 (2164-2165) 2165 (2165-2166) 2166 (2166-2167) 2167 (2167-2168) 2168 (2168-2169) 2169 (2169-2170) 2170 (2170-2171) 2171 (2171-2172) 2172 (2172-2173) 2173 (2173-2174) 2174 (2174-2175) 2175 (2175-2176) 2176 (2176-2177) 2177 (2177-2178) 2178 (2178-2179) 2179 (2179-2180) 2180 (2180-2181) 2181 (2181-2182) 2182 (2182-2183) 2183 (2183-2184) 2184 (2184-2185) 2185 (2185-2186) 2186 (2186-2187) 2187 (2187-2188) 2188 (2188-2189) 2189 (2189-2190) 2190 (2190-2191) 2191 (2191-2192) 2192 (2192-2193) 2193 (2193-2194) 2194 (2194-2195) 2195 (2195-2196) 2196 (2196-2197) 2197 (2197-2198) 2198 (2198-2199) 2199 (2199-2200) 2200 (2200-2201) 2201 (2201-2202) 2202 (2202-2203) 2203 (2203-2204) 2204 (2204-2205) 2205 (2205-2

721-6000 (P.O. Box 20)

^a Y for each occurrence is independently selected from the group consisting of hydrogen, Cl, F, Br, I, NO₂, N₃, CN, OH, -OR, -OCF₃, (C₁₋₆)alkyl, (C₁₋₆)alkenyl, (C₁₋₆)alkynyl.

1. The first step is to identify the problem. This involves understanding the situation and the goals that need to be achieved. It is important to gather all relevant information and to define the problem clearly.

5. *For each of the following, indicate whether it is a function of the independent variable. If it is a function, state the domain and range.*

For each outcome i , independently

THE REPORT

APPROVED BY THE BOARD OF DIRECTORS OF THE COMPANY

estimated by H. R. (C-C) and Z. is discussed in

U.S. DEPARTMENT OF THE INTERIOR

资料来源：根据《中国统计年鉴》和《中国农村统计年鉴》有关数据整理。

(1) *any* or *anyone* is not used to refer to a specific person or thing.

SECRET

[illegible]

.....

1. The first step in the process is to identify the problem or issue that needs to be addressed. This involves gathering information and understanding the context of the problem.

Journal of Management Education 33(1) 1-12

7. A company had accounts receivable of \$1,000,000 at the beginning of the year and \$1,200,000 at the end of the year. The company's net sales for the year were \$5,000,000. The company's accounts receivable turnover ratio for the year was:

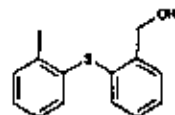
Received by the Editor: 12/1/94

1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 31. 32. 33. 34. 35. 36. 37. 38. 39. 40. 41. 42. 43. 44. 45. 46. 47. 48. 49. 50. 51. 52. 53. 54. 55. 56. 57. 58. 59. 60. 61. 62. 63. 64. 65. 66. 67. 68. 69. 70. 71. 72. 73. 74. 75. 76. 77. 78. 79. 80. 81. 82. 83. 84. 85. 86. 87. 88. 89. 90. 91. 92. 93. 94. 95. 96. 97. 98. 99. 100. 101. 102. 103. 104. 105. 106. 107. 108. 109. 110. 111. 112. 113. 114. 115. 116. 117. 118. 119. 120. 121. 122. 123. 124. 125. 126. 127. 128. 129. 130. 131. 132. 133. 134. 135. 136. 137. 138. 139. 140. 141. 142. 143. 144. 145. 146. 147. 148. 149. 150. 151. 152. 153. 154. 155. 156. 157. 158. 159. 160. 161. 162. 163. 164. 165. 166. 167. 168. 169. 170. 171. 172. 173. 174. 175. 176. 177. 178. 179. 180. 181. 182. 183. 184. 185. 186. 187. 188. 189. 190. 191. 192. 193. 194. 195. 196. 197. 198. 199. 200. 201. 202. 203. 204. 205. 206. 207. 208. 209. 210. 211. 212. 213. 214. 215. 216. 217. 218. 219. 220. 221. 222. 223. 224. 225. 226. 227. 228. 229. 230. 231. 232. 233. 234. 235. 236. 237. 238. 239. 240. 241. 242. 243. 244. 245. 246. 247. 248. 249. 250. 251. 252. 253. 254. 255. 256. 257. 258. 259. 260. 261. 262. 263. 264. 265. 266. 267. 268. 269. 270. 271. 272. 273. 274. 275. 276. 277. 278. 279. 280. 281. 282. 283. 284. 285. 286. 287. 288. 289. 290. 291. 292. 293. 294. 295. 296. 297. 298. 299. 300. 301. 302. 303. 304. 305. 306. 307. 308. 309. 310. 311. 312. 313. 314. 315. 316. 317. 318. 319. 320. 321. 322. 323. 324. 325. 326. 327. 328. 329. 330. 331. 332. 333. 334. 335. 336. 337. 338. 339. 340. 341. 342. 343. 344. 345. 346. 347. 348. 349. 350. 351. 352. 353. 354. 355. 356. 357. 358. 359. 360. 361. 362. 363. 364. 365. 366. 367. 368. 369. 370. 371. 372. 373. 374. 375. 376. 377. 378. 379. 380. 381. 382. 383. 384. 385. 386. 387. 388. 389. 390. 391. 392. 393. 394. 395. 396. 397. 398. 399. 400. 401. 402. 403. 404. 405. 406. 407. 408. 409. 410. 411. 412. 413. 414. 415. 416. 417. 418. 419. 420. 421. 422. 423. 424. 425. 426. 427. 428. 429. 430. 431. 432. 433. 434. 435. 436. 437. 438. 439. 440. 441. 442. 443. 444. 445. 446. 447. 448. 449. 450. 451. 452. 453. 454. 455. 456. 457. 458. 459. 460. 461. 462. 463. 464. 465. 466. 467. 468. 469. 470. 471. 472. 473. 474. 475. 476. 477. 478. 479. 480. 481. 482. 483. 484. 485. 486. 487. 488. 489. 490. 491. 492. 493. 494. 495. 496. 497. 498. 499. 500. 501. 502. 503. 504. 505. 506. 507. 508. 509. 510. 511. 512. 513. 514. 515. 516. 517. 518. 519. 520. 521. 522. 523. 524. 525. 526. 527. 528. 529. 530. 531. 532. 533. 534. 535. 536. 537. 538. 539. 540. 541. 542. 543. 544. 545. 546. 547. 548. 549. 550. 551. 552. 553. 554. 555. 556. 557. 558. 559. 560. 561. 562. 563. 564. 565. 566. 567. 568. 569. 570. 571. 572. 573. 574. 575. 576. 577. 578. 579. 580. 581. 582. 583. 584. 585. 586. 587. 588. 589. 590. 591. 592. 593. 594. 595. 596. 597. 598. 599. 600. 601. 602. 603. 604. 605. 606. 607. 608. 609. 610. 611. 612. 613. 614. 615. 616. 617. 618. 619. 620. 621. 622. 623. 624. 625. 626. 627. 628. 629. 630. 631. 632. 633. 634. 635. 636. 637. 638. 639. 640. 641. 642. 643. 644. 645. 646. 647. 648. 649. 650. 651. 652. 653. 654. 655. 656. 657. 658. 659. 660. 661. 662. 663. 664. 665. 666. 667. 668. 669. 670. 671. 672. 673. 674. 675. 676. 677. 678. 679. 680. 681. 682. 683. 684. 685. 686. 687. 688. 689. 690. 691. 692. 693. 694. 695. 696. 697. 698. 699. 700. 701. 702. 703. 704. 705. 706. 707. 708. 709. 710. 711. 712. 713. 714. 715. 716. 717. 718. 719. 720. 721. 722. 723. 724. 725. 726. 727. 728. 729. 730. 731. 732. 733. 734. 735. 736. 737. 738. 739. 740. 741. 742. 743. 744. 745. 746. 747. 748. 749. 750. 751. 752. 753. 754. 755. 756. 757. 758. 759. 760. 761. 762. 763. 764. 765. 766. 767. 768. 769. 770. 771. 772. 773. 774. 775. 776. 777. 778. 779. 780. 781. 782. 783. 784. 785. 786. 787. 788. 789. 790. 791. 792. 793. 794. 795. 796. 797. 798. 799. 800. 801. 802. 803. 804. 805. 806. 807. 808. 809. 810. 811. 812. 813. 814. 815. 816. 817. 818. 819. 820. 821. 822. 823. 824. 825. 826. 827. 828. 829. 830. 831. 832. 833. 834. 835. 836. 837. 838. 839. 840. 84

이제부터는 이 책을 읽는 데에

X^3 is $-(CH_2)_m-Y^1-X^2$;

m in the definition of X^2 is 0, 1, 2 or 3; Y^1 is a bond or O; and X^2 is N-methylpyrrolidin-2-yl, diethylamino, pyridinyl, thiophene, imidazolyl, diethoxymethyl, 1-benzyl-piperidin-4-yl, optionally substituted phenyl or

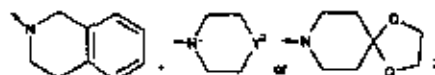


3. A compound according to claim 1 wherein R^1 is H; R^2 is H; R^3 is $-CH_2$ -phenyl; R^4 is $-(CH_2)_m-A^1$ where m in the definition of R^4 is 0; R^5 is phenyl; R^6 is H; where A^1 is $-C(=Y)-N(X^1X^2)$;

Y is O;

X^1 is benzyl and X^2 is 2-hydroxyethyl;

or X^1 and X^2 are taken together with the nitrogen atom to which they are



attached to form

where Y^2 is C- X^4 or N- X^4 ;

X^4 is $-(CH_2)_m-Y^3-X^5$ where m in the definition of X^4 is 0 or 1; and

X^5 is selected from the group consisting of furanyl, benzyl, phenyl, amino,



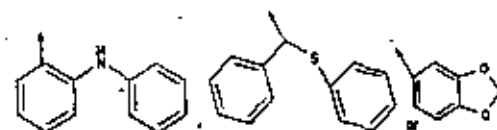
4. A compound according to claim 1 wherein R^1 is H; R^2 is H; R^3 is $-CH_2$ -phenyl; R^4 is $-(CH_2)_m-A^1$ where m in the definition of R^4 is 0; R^5 is phenyl; R^6 is H; where A^1 is $-C(=Y)-X^6$;

Y is O; X^6 is $-(CH_2)_m-Y^1-X^2$;

where m in the definition of X^6 is 0, 1 or 2;

Y^1 is O, $-NH-CO-$, $-CO-NH-$, $-NH-CO-O-CH_2-$, SO_2 or a bond; and

X^2 is methyl, furanyl, pentyl, phenyl, indolyl, p- NO_2 -phenyl, naphthyl, fluorenyl, $-CH(phenyl)_2$, benzothiazolyl, phthalimidyl, N,N-dimethylamino,



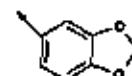
5. A compound according to claim 1 wherein R^1 is H; R^2 is H; R^3 is $-CH_2$ -indol-3-yl; R^4 is $-(CH_2)_m-A^1$ where m in the definition of R^4 is 0; R^5 is phenyl or t-Bu; R^6 is H;

A^1 is $-C(=Y)-N(X^1X^2)$;

Y is O or S; X^1 is H; X^2 is $-(CH_2)_m-Y^1-X^4$;

m in the definition of X^2 is 0, 1 or 2;

Y^1 is a bond; and X^4 is phenyl, o-Cl-phenyl, m-Cl-phenyl, p-phenyloxy-phenyl, 2,6-diisopropylphenyl, m- CF_3 -phenyl, p-ethoxycarbonyl-phenyl, 2,4-difluorophenyl, m- NO_2 -phenyl, p-benzoyloxyphenyl, o-isopropylphenyl, n-hexyl, 4-



morpholine, naphthyl or

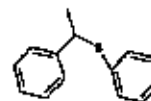
6. A compound according to claim 1 wherein R^1 is H; R^2 is H; R^3 is $-CH_2$ -indol-3-yl; R^4 is $-(CH_2)_m-A^1$ where m in the definition of R^4 is 0; R^5 is phenyl or t-Bu; R^6 is H;

where A^1 is $-C(=Y)-X^6$;

Y is O; X^6 is $-(CH_2)_m-Y^1-X^4$;

where m in the definition of X^6 is 0, 1 or 2;

Y^1 is O, $-CO-NH-$, $-NH-CO-O-CH_2-$ or a bond; and X^4 is methyl, 3-pentyl, phenyl, p- NO_2 -phenyl, phthalimidyl, N,N-dimethylamino, p-aminophenyl, fluorenyl or

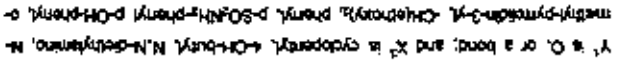


7. A compound according to claim 1 wherein R^1 is H; R^2 is H; R^3 is $-CH_2$ -indol-3-yl; R^4 is $-(CH_2)_m-A^1$ where m in the definition of R^4 is 0; R^5 is phenyl or t-Bu; R^6 is H;

where A^1 is $-C(=Y)-N(X^1X^2)$;

Y is O; X^1 is hydrogen; X^2 is $-(CH_2)_m-Y^1-X^3$;

where m in the definition of X^2 is 0, 1, 2 or 3;


$$\begin{aligned} \gamma &= O(X^2) \approx (CH_2)_4X \\ \text{where } X &= O(CH_2)_4X^2 \end{aligned}$$

✓ In NH₄⁺, C=O, C=C, C-C, C-H bonds are present.

where m is the number of CH_2 groups in the chain, R^1 is $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ or CH_2CH_2 or CH_2 , R^2 is phenyl, *o*-methoxyphenyl, *p*-*tert*-butylphenyl or *p*-

[illegible]
$$Y \approx O(X_1 - \mu_1) - \mu_2 X_2 + \mu_3 X_3 + \mu_4 X_4$$
[illegible][illegible][illegible]
$$\frac{1}{2}X(A+1)C \quad \text{과} \quad \frac{1}{2}X(A-1)C$$

where π in the definition of X^* is 1.

416

11. A compound according to claim 9 wherein R¹ is phenyl and R² is phenyl.

12. A compound according to claim 10 wherein R⁴ is phenyl and R⁵ is -CH₂-indol-3-yl and the stereochemistry at the carbon to which R⁵ is attached is the R-configuration.

13. A compound according to claim 10 wherein R^2 is *o*-chlorophenyl and R^3 is $-(CH_2)_2$ -endo-5-yl and the stereochemistry at the carbon to which R^2 is attached is the *R*-configuration.

-(CH₂)₃-ind-3-yl and the stereochemistry at the carbon to which R² is attached at the 5-position.

15. - A compound according to claim 1 wherein R₁ is H; R₂ is -(CH₂)_m-A' where m is the definition of R'₁ in D₁; R'₁ is NH-CO-O-±H or -(CH₂)_n-NH₂; R'₂ is -(CH₂)_n-A' where n is the definition of R'₁ in D₁; R'₃ is H;
where A' is -C(=Y)-X₂
 $X_1 = Y-X_2 = -CH_2-, X_1^2, X_2^2$

where m is the dimension of X^2 is 0, 1 or 2.
Y is S, SO₂ or a bond; X is phenyl, 3,4-di-O-phenyl, 3,4,5-tri-O-phenyl, 2,4-di-F-phenyl, 2-fluoro-phenyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, p-toluophenyl, p-O-phenyl, 3-aminoethyl, 4-aminoethyl, 8-aminoethyl, 1-isoctamethyl, 1-octadecanemethyl.

16. A compound according to claim 1 wherein R¹ is H; R² is -(CH₂)_n, n=1-8; R³ is -C(CH₃)₂-A¹ where m in the definition of R³ is 0; R⁴ is NH-CO-O-Bu or -(CH₂)_m-NH₂; R⁵ is H; phenyl; R⁶ is H.

30

where $\lambda = -c/(1-\alpha)$,
 $Y = O(X^2) = (-CH_2)_n Y^* X^2$
 where in the definition of X^2 is 0, 1, 2 or 3,

Y¹ is a bond; and X² is 5-indolyl, 3-indolyl, 4-indolyl, 2-indolyl, 5-OMe-indol-3-yl, 5-OMe-indol-2-yl, 5-OH-indol-2-yl, 5-OH-indol-3-yl, 5-Br-indol-3-yl, 2-Me-indol-3-yl, 2-benzothiophene, 3-benzothiophene or 2-benzofuran.

17. A compound according to claim 1 wherein R¹ is H; R² is H; R³ is -(CH₂)_m-indol-3-yl, -(CH₂)_m-NH-CO-O-t-Bu or -(CH₂)_m-NH₂; R⁴ is -(CH₂)_m-A¹ where m in the definition of R⁴ is 0; R⁵ is phenyl, o-OMe-phenyl or p-OMe-phenyl; R⁶ is H; where A¹ is X²;

X² is -(CH₂)_m-Y¹-X³;

where m in the definition of X² is 1, 2 or 3;

10 Y¹ is S, O or a bond; and X³ is phenyl, o-OH-phenyl, p-OH-phenyl, o-F-phenyl, m-F-phenyl, p-F-phenyl, o-CF₃-phenyl, o-OMe-phenyl, m-OMe-phenyl, p-OMe-phenyl, o-nitro-phenyl, p-nitro-phenyl, 3,4-di-Cl-phenyl, 2-nitro-3-OMe-phenyl, o-Br-phenyl, m-Br-phenyl, p-Br-phenyl, 2-thiophene, 3,4,5-tri-OMe-phenyl, p-N,N-dimethylamino-phenyl, p-OCF₃-phenyl, p-(3-(N,N-dimethylamino)propoxy)phenyl, 3-F-4-OMe-phenyl, 2-pyridinyl, 3-pyridinyl, 4-pyridinyl, 2-Cl-quinolin-3-yl, 2-quinolinyl, methyl, n-butyl, n-pentyl, n-hexyl, 3,3-dimethyl-butyl, benzyl, cyclohexyl or p-t-Bu-phenyl.

18. A compound according to claim 1 wherein R¹ is H; R² is H; R³ is -(CH₂)_m-NH-CO-O-t-Bu or -(CH₂)_m-NH₂; R⁴ is -(CH₂)_m-A¹ where m in the definition of R⁴ is 0; R⁵ is phenyl; R⁶ is H; where A¹ is X²;

X² is -(CH₂)_m-Y¹-X³;

where m in the definition of X² is 1, 2 or 3;

25 Y¹ is O or a bond; and X³ is phenyl, o-OH-phenyl, p-OH-phenyl, o-F-phenyl, m-F-phenyl, p-F-phenyl, o-CF₃-phenyl, o-OMe-phenyl, m-OMe-phenyl, p-OMe-phenyl, o-nitro-phenyl, p-nitro-phenyl, 3,4-di-Cl-phenyl, 2-nitro-3-OMe-phenyl, o-Br-phenyl, m-Br-phenyl, p-Br-phenyl, p-phenyl-phenyl, 2-thiophene, 3,4,5-tri-OMe-phenyl, p-N,N-dimethylamino-phenyl, p-benzyloxy-phenyl, p-OCF₃-phenyl, p-(3-(N,N-dimethylamino)propoxy)phenyl, 3-F-4-OMe-phenyl, 2-pyridinyl, 3-pyridinyl, 4-pyridinyl, 2-Cl-quinolin-3-yl, 2-quinolinyl, 3-indolyl, 8-methoxycarbonyl-indol-3-yl, 1-methyl-indol-3-yl, 2-methyl-indol-3-yl, methyl, n-butyl, n-pentyl, n-hexyl, 3,3-dimethyl-butyl, benzyl, cyclohexyl or p-t-Bu-phenyl.

19. A compound according to claim 1 wherein R¹ is -(CH₂)_m-CO-Z¹; R² is H; R³ is -(CH₂)_m-NH-CO-O-t-Bu, -(CH₂)_m-NH-CO-O-benzyl, -(CH₂)_m-phenyl or -(CH₂)_m-indol-3-yl; R⁴ is -(CH₂)_m-A¹ where m in the definition of R⁴ is 0; R⁵ is phenyl; R⁶ is H;

where Z¹ is ethyl, phenyl, p-OMe-phenyl, p-phenyl-phenyl, p-Cl-phenyl, p-Br-phenyl, p-N₃-phenyl, p-F-phenyl, m-nitro-phenyl, p-nitro-phenyl, p-CN-phenyl, 2,5-di-OMe-phenyl, 3,4-di-Cl-phenyl, N,N-dimethylamino-phenyl, 3-methyl-4-Cl-phenyl or naphthyl;

5 A¹ is -C(=Y)-X²;

Y is O; X² is -(CH₂)_m-Y¹-X³;

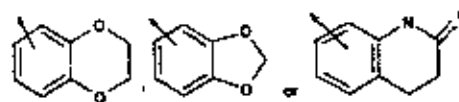
where m in the definition of X² is 0;

Y¹ is O; and X³ is t-Bu.

20. A compound according to claim 1 wherein R¹ is -(CH₂)_m-CO-(CH₂)_n-Z¹ where m in the definition of R¹ is 0, 1 or 2; R² is H; R³ is -(CH₂)_m-indol-3-yl or -(CH₂)_m-NH-CO-O-t-Bu; R⁴ is H or -(CH₂)_m-A¹ where m in the definition of R⁴ is 0; R⁵ is phenyl, o-OMe-phenyl, p-nitro-phenyl, p-Br-phenyl, t-Bu, -CH(CH₂)₂-CO-NH-(CH₂)₂-CO-O-t-Bu, -CH(CH₂)₂-CO-NH-(CH₂)₂-imidazol-1-yl, -CH(CH₂)₂-CO-NH-(CH₂)₂-pyridin-2-yl, -CH(CH₂)₂-CO-NH-(CH₂)₂-4-morpholino, -CH(CH₂)₂-CO-NH-(CH₂)₂-pyridin-4-yl or

15 -CH(CH₂)₂-CO-NH-(CH₂)₂-N,N-diethylamino; R⁶ is H;

where Z¹ is ethyl, propyl, phenyl, p-OMe-phenyl, p-Cl-phenyl, p-Br-phenyl, p-F-phenyl, p-nitro-phenyl, m-nitro-phenyl, p-CN-phenyl, p-N₃-phenyl, p-phenyl-phenyl, 3-Me-4-Cl-phenyl, p-N,N-diethylamino-phenyl, 2,5-di-OMe-phenyl, 3,4-di-Cl-phenyl, 3,4-di-F-phenyl, p-OCF₃-phenyl, p-benzyloxy-phenyl, p-pentyl-phenyl, 3,4,5-tri-OMe-phenyl, 3-nitro-4-Cl-phenyl, 5-Cl-4-nitro-phenyl, 3-methyl-5-chloro-benzothiophen-2-yl, 2-benzofuran-2-yl, 3-benzothiophene, 3-phenyl-isoxazol-5-yl, 3-(2,4-di-Cl-phenyl)-isoxazol-5-yl, 3-indolyl, 5-Br-thiophen-2-yl, naphthyl.



A¹ is -C(=Y)-X²;

25 Y is O; X² is -(CH₂)_m-Y¹-X³;

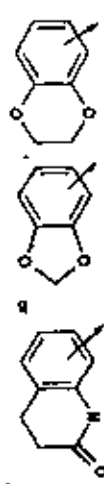
where m in the definition of X² is 0;

Y¹ is O; and X³ is t-Bu.

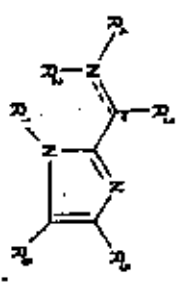
21. A compound according to claim 1 wherein R¹ and R² are taken together to form a compound of formula (Ib) or (Ic);

30 R³ is -(CH₂)_m-indol-3-yl, -(CH₂)_m-phenyl, -(CH₂)_m-NH-CO-O-benzyl or -(CH₂)_m-NH₂; R⁴ is phenyl, o-OMe-phenyl, p-OMe-phenyl, p-Br-phenyl, p-nitro-phenyl, t-Bu or -CH(CH₂)₂-CO-NH-(CH₂)₂-NH₂; R⁶ is H;

R² is ethyl, propyl, phenyl, p-Ome-phenyl, p-Cl-phenyl, p-B-phenyl, p-F-phenyl, p-methoxyphenyl, m-nitro-phenyl, p-CH₃-phenyl, p-N₃-phenyl, o-phenyl-phenyl, 3-Me-4-Cl-phenyl, p-N,N-dimethylamino-phenyl, 2,5-di-O-Me-phenyl, 3,4-di-O-Me-phenyl, p-OCF₃-phenyl, p-benzoyloxy-phenyl, p-phenyl-phenyl, 3,4,5-tri-O-Me-phenyl, 3-nitro-4-Cl-phenyl, 3-Cl-4-nitro-phenyl, 3-methyl-5-oxo-6-benzoyl-phenyl, 2-benzyl-phenyl, 3-benzoyl-phenyl, 3-phenyl-2-oxo-5-yl, 3-Cl-4-Cl-phenyl-2-oxo-5-yl, 3-nitro-5-yl, 5-B-3-thiophen-2-yl, naphthyl.



22. A compound of the formula (IIA)

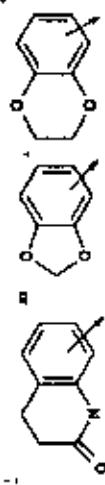


the racemic-diastereomeric mixtures and optical isomers of said compound of formula (II), the pharmaceutically-acceptable salts or prodrugs thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said prodrug.

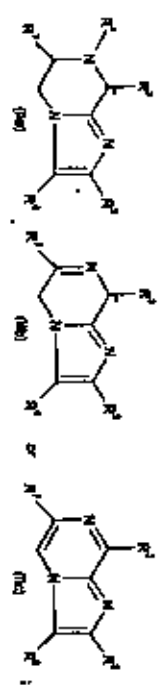
wherein:
— represents an optional bond;

R¹ is H, -(CH₂)_n-C(O)-(CH₂)_m-Z¹, -(CH₂)_n-Z¹, -(CH₂)_n-O-Z¹ or -(C₆-C₁₀alkyl)-C(O)-NH-(CH₂)_m-Z¹;

Z¹ is an optionally substituted moiety selected from the group consisting of (C₆-C₁₀alkyl), benzodiphenylene, phenyl, naphthyl, benzodiphenyl, thiophene, isoxazolyl, imidazolyl,



R² is H or (C₆-C₁₀alkyl) or R¹ and R² are taken together with the nitrogen atoms to which they are attached to form a compound of formula (Iib), (Iic) or (IId).



R² is -(CH₂)_n-E-(CH₂)_m-Z²;

E is O, S, C(O), C(O)O, NH-C(O)O, NH-C₆alkyl-C(O)O, or a bond;

Z² is H, (C₆-C₁₀alkyl), amino, (C₆-C₁₀alkyl)amino, N,N-di-(C₆-C₁₀alkyl)amino, (C₆-C₁₀alkyl)guanidino, or an optionally substituted moiety selected from the group consisting of phenyl, indolyl, imidazolyl, thiophene, benzodiphenylene, pyridyl, and naphthyl;

R³ is H or -(CH₂)_n-A¹;

A¹ is -C(=O)-NH-C₆alkyl, -C(=O)-NH-C₆alkyl, -C(=O)-NH-C₆alkyl, or X¹;

Y is O or S;

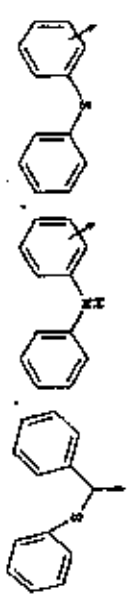
X¹ is H, (C₆-C₁₀alkyl), -(CH₂)_n-NH-(C₆-C₁₀alkyl), -(CH₂)_n-N-di-(C₆-C₁₀alkyl) or -(CH₂)_n-NH-C₆alkyl;

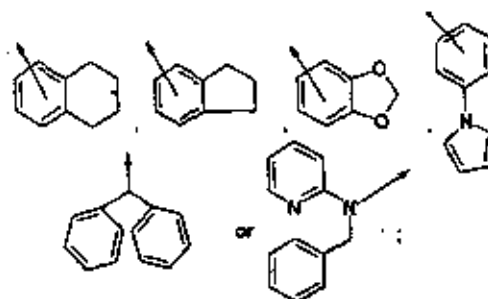
X² is -(CH₂)_n-Y¹-X³ or optionally substituted (C₆-C₁₀alkyl);

Y¹ is O, S, NH, C=O, (C₆-C₁₀alkyl) having one or more double bonds;

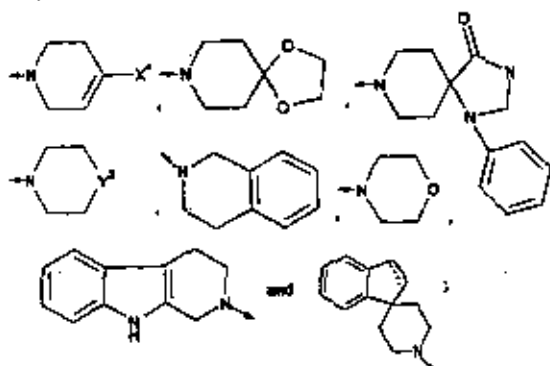
-NH-CO₂, -CO₂-NH, -NH-CO₂-O-(CH₂)_n, -CO₂, SO₂ or a bond;

X³ is H, an optionally substituted moiety selected from the group consisting of (C₆-C₁₀alkyl), (C₆-C₁₀alkyl)amino, (C₆-C₁₀alkyl)oxy, silyl, (C₆-C₁₀alkyl)amino, N,N-di-(C₆-C₁₀alkyl)amino, -CH₂-di-(C₆-C₁₀alkyl), pyridinyl, pyridyl, thiophene, imidazolyl, piperidinyl, piperidinyl, benzimidazolyl, imidazolyl, indolyl, naphthyl, benzodiphenyl, quinolyl, hexamethyl, -(CH₂)_n-phenyl, naphthyl, thienyl, pteridinyl, pyrimidinyl.





or X^1 and X^2 are taken together with the nitrogen to which they are attached to form an optionally substituted moiety selected from the group consisting of thiazolyl,

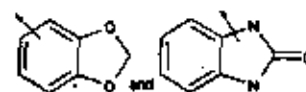


Y^2 is CH_2X^6 , NX^6 , $-C(X^6)X^6$, O or S;

X^6 for each occurrence is independently H or $-(CH_2)_m-Y^4-X^6$;

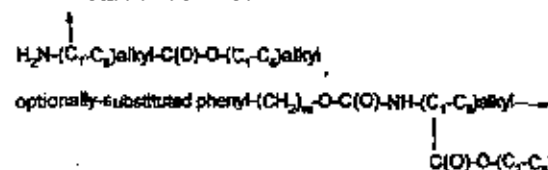
Y^4 is $-C(O)-$, $-C(O)O-$ or a bond;

X^6 is hydroxy, (C_1-C_{12}) alkyl, amino, (C_1-C_{12}) alkylamino, N,N-di- (C_1-C_{12}) alkylamino, or an optionally substituted moiety selected from the group consisting of aryl, aryl- (C_1-C_{12}) alkyl, furanyl, pyridinyl, indolyl, piperidinyl, $-CH(phenyl)_2$.



R^1 is (C_1-C_{12}) alkyl, (C_1-C_{12}) alkyl- $C(O)-O-Z^1$, (C_1-C_{12}) alkyl- $C(O)-NH(CH_2)_m-Z^1$ or optionally substituted aryl;

Z^1 for each occurrence is independently amino, (C_1-C_{12}) alkylamino, amino- (C_1-C_{12}) alkyl, (C_1-C_{12}) cycloalkylamino, amino- (C_1-C_{12}) cycloalkyl, N- (C_1-C_{12}) alkylamino, N,N-di- (C_1-C_{12}) alkylamino, $-NH-C(O)-O-(CH_2)_m$ -phenyl, $-NH-C(O)-O-(CH_2)_m$ - (C_1-C_{12}) alkyl, $-CH(phenyl)_2$, (C_1-C_{12}) cycloalkyl,

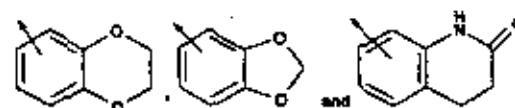


or an optionally substituted moiety selected from the group consisting of imidazolyl, pyridinyl, morpholino, piperidinyl, piperazinyl, pyrazolidinyl, furanyl, phenyl, indolyl and thiophene, provided that when m is 0 in the formula for R^1 then Z^1 is not $-NH-C(O)-O-(CH_2)_m$ -phenyl or $-NH-C(O)-O-(CH_2)_m$ - (C_1-C_{12}) alkyl;

R^2 is H or (C_1-C_{12}) alkyl;

R^3 is (C_1-C_{12}) alkyl or $-(CH_2)_m-Z^2$;

Z^2 is an optionally substituted moiety selected from the group consisting of phenyl, naphthyl, indolyl, thiophene, benzo[b]furan, benzo[b]thiophene, isoxazolyl,



Z^2 is H, (C_1-C_{12}) alkyl or $-(CH_2)_m$ -aryl;

wherein an optionally substituted moiety is optionally substituted by one or more substituents, each independently selected from the group consisting of Cl, F, Br, I, CF_3 , CN , N_3 , NO_2 , OH , SO_2NH_2 , $-OCF_3$, (C_1-C_{12}) alkoxy, $-(CH_2)_m$ -phenyl- $(X^6)_n$, $-S$ -phenyl- $(X^6)_n$, $-S$ - (C_1-C_{12}) alkyl, $-O-(CH_2)_m$ -phenyl- $(X^6)_n$, $-(CH_2)_m$ - $C(O)-O-(C_1-C_{12})$ alkyl, $-(CH_2)_m$ - $C(O)H$ - (C_1-C_{12}) alkyl, $-O-(CH_2)_m$ -NH- (C_1-C_{12}) alkyl, $-O-(CH_2)_m$ -NH- (C_1-C_{12}) alkyl, $-O-(CH_2)_m$ -NH- (C_1-C_{12}) alkyl, $-(C_1-C_{12})$ alkyl- $(X^6)_n$ and $-(CH_2)_m$ -phenyl- X^6 ;

X¹ for each occurrence is independently selected from the group consisting of hydrogen, Cl, F, Br, I, NO₂, N₃, CN, OH, CH₃, -OCF₃, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, (CH₃)₂NH₂, (CH₃)₂NH-(C₁-C₄)alkyl, (CH₃)₂NH-O-(C₁-C₄)alkyl and (CH₃)₂NH-phenyl;

5 X¹ is -NH-C(=NH-H)-X², wherein X² is thiophene, (C₁-C₄)alkyl or phenyl;

m for each occurrence is independently 0 or an integer from 1 to 6; and

n for each occurrence is independently an integer from 1 to 5;

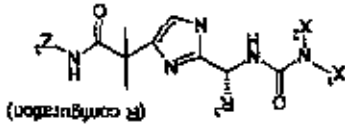
provided that

10 (a) when R¹ is (C₁-C₄)alkyl or -C(O)-O-Z¹ and Z¹ is (C₁-C₄)alkyl or optionally substituted aryl, R² is H or (C₁-C₄)alkyl or Z² and Z² is thiophene or optionally substituted phenyl, then R³ is not -O(O)-O-(CH₂)_m-Z where m is 0 and Z is H or (C₁-C₄)alkyl or where m is 1 to 6 and Z is H;

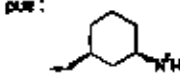
15 (b) when R¹ is (C₁-C₄)alkyl or optionally substituted phenyl, R² is H or (C₁-C₄)alkyl, then Z¹ is not an optionally substituted moiety (C₁-C₄)alkyl and R³ is -O-(CH₂)_m-Z², then Z² is not an optionally substituted moiety selected from the group consisting of phenyl, indolyl, imidazolyl, thiophenyl, benzofuran, pyridinyl and naphthyl; and

20 (c) when R¹ is H or (C₁-C₄)alkyl, R² is (C₁-C₄)alkyl, R³ is (C₁-C₄)alkyl and R⁴ is -O-Z² or -S-Z², then Z² is not an optionally substituted moiety selected from the group consisting of phenyl, naphthyl, thiophenyl, benzofuran, pyridinyl and indolyl.

23. A compound according to claim 22 of the formula



wherein



Z¹ is -CH₂-NH₂, -(CH₂)₂-NH₂, -(CH₂)₃-NH₂ or

X¹ is -(CH₂)₂-NH(CH₂)₂ and X² is benzyl or

25 X¹ and X² are taken together with the nitrogen atom to which they are attached, to form

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau(43) International Publication Date:
26 August 2004 (26.08.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/071448 A2(51) International Patent Classification²: A61KJ9, Japan, C. (US/AUS); 3605 Mtn. Coon, High Point,
North Carolina 27265 (US)(21) International Application Number:
PCT/US2004/004076(74) Agents: CAI, KINE, Charles, W. et al.; Kilpatrick Stock-
ton, LLP, 1001 West Fourth Street, Winston-Salem, North
Carolina 27101 (US).

(22) International Filing Date: 12 February 2004 (12.02.2004)

(23) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Date:
06/446,924 12 February 2003 (12.02.2003) US(71) Applicant (for all designated States except US):
TRANSTECH PHARMA INC. [US/AUS]; 4170 Menden-
hall Oaks Parkway, Suite 110, High Point, North Carolina
27265 (US).

(72) Inventors; and

(73) Inventors/Applicants (for US only): MIJALLI, Adam,
M.M. [US/AUS]; 2902 Hillington Ct., Jamestown, North
Carolina 27265 (US); ANDREWS, Robert, C. [US/AUS];
3312 Morris Farm Drive, Jamestown, North Carolina
27265 (US); YARRAGUNTA, Ravindra, R. [IN/US];
3988 Clubhouse Court, Apt. 3H, High Point, North
Carolina 27265 (US); XIE, Rongyuan [CN/US]; 4419
Aurora Court, Apt. 2B, Greensboro, North Carolina
27409 (US); REN, Tao [CN/US]; 3988 Clubhouse Court,
Apt. 3D, High Point, North Carolina 27265 (US); SUB-
RAMANIAN, Govindan [IN/US]; 1835 Morgan Mill
Way, High Point, North Carolina 27265 (US); QUADA,(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GR, GU, HK, HU, IL, IN, IS, JP, KR,
KG, KP, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NI, NG, NZ, OM, PA,
PE, PG, PH, PK, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SV, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA,
ZM, ZW.(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GL,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Euro-
pean (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,
GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that reportFor two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: SUBSTITUTED AZOLE DERIVATIVES AS THERAPEUTIC AGENTS

(57) Abstract: This invention provides azoles which may be useful as inhibitors of protein tyrosine phosphatases (PTPases). The present invention provides compounds of Formula (I), methods of their preparation, pharmaceutical compositions comprising the compounds and their use in treating human or animal disorders. The compounds of the invention may be useful as inhibitors of protein tyrosine phosphatases and thus can be useful for the management, treatment, control and adjunct treatment of diseases mediated by PTPase activity. Such diseases include Type 1 diabetes, Type II diabetes.

| Ex. | Structure | Name |
|-----|-----------|---|
| 53 | | N-((1S)-2-(4-Butoxyphenyl)-1-[4-(4-nitrophenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethyl)-4-tert-butylcyclohexanecarboxamide |
| 54 | | N-((1S)-2-(4-butoxyphenyl)-1-[4-(4-nitrophenyl)-1H-1-butylimidazol-2-yl]ethyl)-4-tert-butylcyclohexanecarboxamide |
| 55 | | N-((1S)-2-(4-butoxyphenyl)-1-[4-(2,4-dichlorophenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethyl)-4-tert-butylcyclohexanecarboxamide |
| 56 | | N-((1S)-2-(4-butoxyphenyl)-1-[4-(2,4-dichlorophenyl)-1H-1-butylimidazol-2-yl]ethyl)-4-tert-butylcyclohexanecarboxamide |
| 57 | | N-((1S)-2-(4-butoxyphenyl)-1-[4-(2,4-dichlorophenyl)-1H-1-propoxymidazol-2-yl]ethyl)-4-tert-butylcyclohexanecarboxamide |

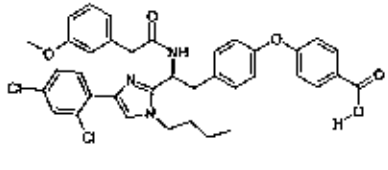
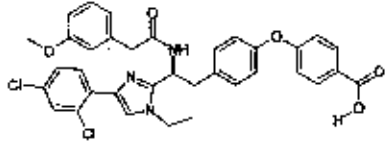
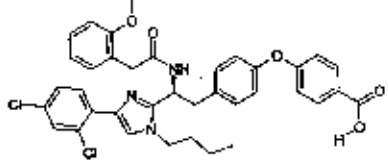
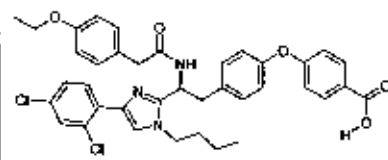
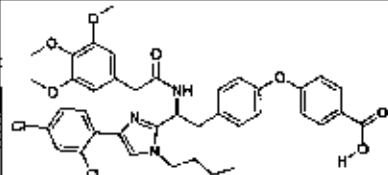
| Ex. | Structure | Name |
|-----|-----------|--|
| 58 | | N-((1S)-2-(4-Butoxyphenyl)-1-[4-(2,4-dichlorophenyl)-1H-1-pentylimidazol-2-yl]ethyl)-4-tert-butylcyclohexanecarboxamide |
| 59 | | N-((1S)-2-(4-Butoxyphenyl)-1-[4-(2,4-dichlorophenyl)-1H-1-hexylimidazol-2-yl]ethyl)-4-tert-butylcyclohexanecarboxamide |
| 60 | | N-((1S)-2-(4-Butoxyphenyl)-1-[4-(2,4-dichlorophenyl)-1H-1-(2-methoxy-1-ethyl)imidazol-2-yl]ethyl)-4-tert-butylcyclohexanecarboxamide |
| 61 | | N-((1S)-2-(4-butoxyphenyl)-1-[4-(2,4-dichlorophenyl)-1H-1-(3-oxo-1-butyl)imidazol-2-yl]ethyl)-4-tert-butylcyclohexanecarboxamide |

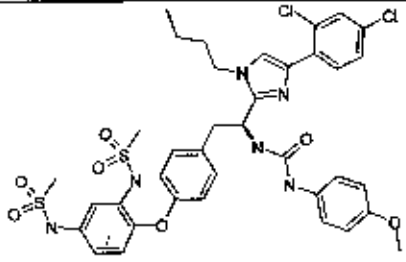
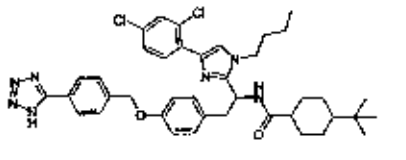
| Ex. | Structure | Name |
|-----|-----------|---|
| 66 | | N-((1S)-2-(4-Butoxyphenyl)-1-[4-(pentafluorophenyl)-1H-1-hexylimidazol-2-yl]ethyl)-4-tert-butylcyclohexanecarboxamide |
| 67 | | N-((1S)-2-(4-Butoxyphenyl)-1-[4-(pentafluorophenyl)-1H-1-(2-methoxy-1-ethyl)imidazol-2-yl]ethyl)-4-tert-butylcyclohexanecarboxamide |
| 68 | | N-((1S)-2-(4-Butoxyphenyl)-1-[4-(2,4-dichlorophenyl)-1H-1-(3-phenoxy-1-propyl)imidazol-2-yl]ethyl)-4-tert-butylcyclohexanecarboxamide |
| 69 | | 4-tert-Butylcyclohexanecarboxylic acid [(1S)-1-[1-butyl-4-(2,4-dichlorophenyl)-1H-imidazol-2-yl]-2-(4-hydroxyphenyl)-ethyl]-amide |

| Ex. | Structure | Name |
|-----|-----------|---|
| 124 | | 4-(4-{2-[1-Butyl-4-(2,4-dichloro-phenyl)-1H-imidazol-2-yl]}-(2S)-2-[(4-trifluoromethyl-cyclohexanecarbonyl)-amino]-ethyl}-phenoxy-methyl)-benzoic acid |
| 125 | | 4-(4-{2-[1-Butyl-4-(2,4-dichloro-phenyl)-1H-imidazol-2-yl]}-(2S)-2-[(4-hydroxy-cyclohexanecarbonyl)-amino]-ethyl}-phenoxy-methyl)-benzoic acid |
| 126 | | 4-(4-{2-[1-Butyl-4-(2,4-dichloro-phenyl)-1H-imidazol-2-yl]}-(2S)-2-[(2,6,6-trimethyl-bicyclo[3.1.1]heptane-3-carbonyl)-amino]-ethyl}-phenoxy-methyl)-benzoic acid |
| 127 | | 4-(4-{(2S)-2-[(Bicyclo[2.2.1]heptane-5-ene-2-carbonyl)-amino]-2-(1-butyl-4-(2,4-dichloro-phenyl)-1H-imidazol-2-yl)-ethyl}-phenoxy-methyl)-benzoic acid |

| Ex. | Structure | Name |
|-----|-----------|---|
| 128 | | 4-(4-{(2S)-2-(2-Bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-acetylamino)-2-(1-butyl-4-(2,4-dichloro-phenyl)-1H-imidazol-2-yl)-ethyl}-phenoxy-methyl)-benzoic acid |
| 129 | | 4-(4-{2-[1-Butyl-4-(2,4-dichloro-phenyl)-1H-imidazol-2-yl]}-(2S)-2-[(pyrrolidine-1-carbonyl)-amino]-ethyl}-phenoxy-methyl)-benzoic acid |
| 130 | | 4-(4-{(2S)-2-[(Trans-2-tert-Butylcarbamoyl-cyclohexanecarbonyl)-amino]-2-(1-butyl-4-(2,4-dichloro-phenyl)-1H-imidazol-2-yl)-ethyl}-phenoxy-methyl)-benzoic acid |
| 131 | | 4-(4-{(2S)-2-[(Trans-4-(tert-Butoxycarbonylamino-methyl)-cyclohexanecarbonyl)-amino]-2-(1-butyl-4-(2,4-dichloro-phenyl)-1H-imidazol-2-yl)-ethyl}-phenoxy-methyl)-benzoic acid |

986

| Ex. | Structure | Name |
|-----|---|---|
| 189 |  | 4-(4-{2-[1-Butyl-4-(2,4-dichloro-phenyl)-1H-imidazol-2-yl]- (2S)-2-[2-(3-methoxy-phenyl)-acetylamino]-ethyl}-phenoxy)-benzoic acid |
| 190 |  | 4-(4-{2-[4-(2,4-Dichloro-phenyl)-1-ethyl-1H-imidazol-2-yl]- (2S)-2-[2-(3-methoxy-phenyl)-acetylamino]-ethyl}-phenoxy)-benzoic acid |
| 191 |  | 4-(4-{2-[1-Butyl-4-(2,4-dichloro-phenyl)-1H-imidazol-2-yl]- (2S)-2-[2-(2-methoxy-phenyl)-acetylamino]-ethyl}-phenoxy)-benzoic acid |
| 192 |  | 4-(4-{2-[1-Butyl-4-(2,4-dichloro-phenyl)-1H-imidazol-2-yl]- (2S)-2-[2-(4-ethoxy-phenyl)-acetylamino]-ethyl}-phenoxy)-benzoic acid |
| 193 |  | 4-(4-{2-[1-Butyl-4-(2,4-dichloro-phenyl)-1H-imidazol-2-yl]- (2S)-2-[2-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-acetylamino]-ethyl}-phenoxy)-benzoic acid |

| Ex. | Structure | Name |
|-----|---|---|
| 232 |  | N-[4-(4-{2-[1-Butyl-4-(2,4-dichloro-phenyl)-1H-imidazol-2-yl]- (2S)-2-[3-(4-methoxy-phenyl)-ureido]-ethyl}-phenoxy)-3-methanesulfonylamino-phenyl]-methanesulfonamide |
| 233 |  | 4-tert-Butyl-cyclohexanecarboxylic acid ((1S)-1-[1-butyl-4-(2,4-dichloro-phenyl)-1H-imidazol-2-yl]-2-[4-(1H-tetrazol-5-yl)-benzyloxy]-phenyl)-ethyl)-amide |

In the structures listed above, it is understood that where a heteroatom such as nitrogen or oxygen has an unfilled valence, a covalent bond exists between a hydrogen and the heteroatom.

5

In another aspect, the present invention comprises a pharmaceutical composition comprising the compound of Formula (I) and one or more pharmaceutically acceptable carriers, excipients, or diluents.

As used herein, the term "lower" refers to a group having between one and six carbons.

10

As used herein, the term "alkyl" refers to a straight or branched chain hydrocarbon having from one to ten carbon atoms, optionally substituted with substituents selected from the group consisting of lower alkyl, lower alkoxy, lower alkylsulfanyl, lower alkylsulfonyl, lower alkylsulfonyl, oxo, hydroxy, mercapto, amino optionally substituted by alkyl, carboxy, carbamoyl optionally substituted by alkyl, aminosulfonyl optionally substituted by alkyl, silyloxy optionally substituted by alkoxy, alkyl, or aryl, silyl optionally substituted by alkoxy, alkyl, or aryl, nitro, cyano, halogen, or lower perfluoroalkyl, multiple degrees of substitution

15

987

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION No. 26406

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-125963

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 30 del artículo 3º del Decreto 3523 de 2009, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 15 de diciembre del 2006 con el N° 06-125963-00000-0000, el doctor Juan Pablo Cadena Sarmiento, en su calidad de apoderado de Bristol – Myers Squibb Company, presentó la solicitud de patente de invención titulada "HETEROCICLOS DE CINCO MIEMBROS UTILES COMO INHIBIDORES DE LA SERINA PROTEASA", correspondiente a la solicitud internacional PCT/US 2005/021212 de fecha 14 de junio del 2005, para que se iniciara la fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT).

SEGUNDO: Que efectuado el examen de forma en cuanto a los requisitos que debe llenar la solicitud y cumplidas las exigencias legales, se ordenó publicar el extracto sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que: *"Si la oficina nacional competente encontrara que la invención no es patentable o que no cumple con alguno de los requisitos establecidos en esta Decisión para la concesión de la patente, lo notificará al solicitante. Este deberá responder a la notificación dentro del plazo de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación. Este plazo podrá ser prorrogado por una sola vez por un período de treinta días adicionales. (...) Si el solicitante no respondiera a la notificación dentro del plazo señalado, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, la oficina nacional competente denegará la patente"*.

CUARTO: Que de conformidad con lo dispuesto en el artículo 45 antes mencionado, se realizó el examen de fondo y se requirió al solicitante para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico (Fls. 924 a 987) formuladas en relación con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, para la concesión de la patente, sin que frente a dicho requerimiento el solicitante se hubiera pronunciado y, en consecuencia, el Despacho procederá a denegar la patente.

RESUELVE:

ARTICULO PRIMERO: Denegar la patente de invención titulada "HETEROCICLOS DE

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION No. 26406
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-125963

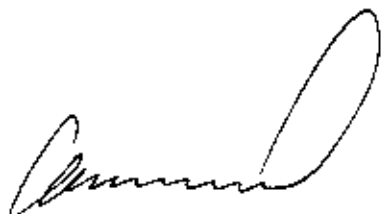
CINCO MIEMBROS UTILES COMO INHIBIDORES DE LA SERINA PROTEASA", que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT).

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución al doctor Juan Pablo Cadena Sarmiento, en su calidad de apoderado de Bristol - Myers Squibb Company, o a quien haga sus veces, entregándole copia de la misma y advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE
Dada en Bogotá, D.C., a los

25 MAYO 2016

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


GUSTAVO VALBUENA QUIÑONES

Doctor
JUAN PABLO CADENA SARMIENTO
Calle 70 A N° 4 - 41, Piso 4.
Bogotá D.C.